

# EEN METHODOLOGISCHE STUDIE OVER DE BEHANDELING VAN HYPERTENSIE

MET DE STEREOISOMEREN VAN  $\alpha$  METHYLDOPA

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE  
GENEESKUNDE

AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT TE ROTTERDAM

OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS

PROF. DR. P.W. KLEIN

EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.

DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATS VINDEN OP

WOENSDAG 4 JUNI 1975 DES NAMIDDAGS

TE 4.15 UUR PRECIES

DOOR

NEELTJE JOHANNA WESTERMAN-VAN DER HORST

GEBOREN TE WILLEMSTAD, CURAÇAO

1975

BRONDER-OFFSET B.V. – ROTTERDAM

Promotores : PROF. DR. J. GERBRANDY  
DRS. J. B. LENSTRA  
Co-referenten : PROF. DR. W. H. BIRKENHÄGER  
R. VAN STRIK

Aan mijn ouders

Aan Frans, Annemarie, Elsbeth

## INHOUD

|   | pag. |
|---|------|
| HOOFDSTUK 1 INLEIDING   | 9    |
| 1.1. De evaluatie van de bloeddruk  | 10   |
| 1.2. Belangrijke factoren bij de bloeddrukmeting                              | 11   |
| 1.3. Literatuur   | 13   |
| HOOFDSTUK 2 REDUCTIE VAN BEPALINGSFOUTEN                                      | 14   |
| 2.1. Inleiding  | 14   |
| 2.2. De gebruikte meetapparatuur in het eigen<br>onderzoek                    | 16   |
| 2.3. Samenvatting   | 20   |
| 2.4. Literatuur   | 20   |
| HOOFDSTUK 3 FLUCTUATIES IN DE BLOEDDRUK                                       | 22   |
| 3.1. Inleiding  | 22   |
| 3.2. Met automaten verkregen resultaten                                       | 22   |
| 3.3. Het schatten van de mate van variatie met<br>de gebruikelijke technieken | 24   |
| 3.4. Samenvatting   | 26   |
| 3.5. Literatuur   | 26   |
| HOOFDSTUK 4 EIGEN ONDERZOEK   | 28   |
| 4.1. Inleiding  | 28   |
| 4.2. De meetduur in het eigen onderzoek                                       | 29   |
| 4.3. Inleiding tot de analyse van de eigen waar-<br>nemingsuitkomsten         | 32   |

|  | pag.   |
|--|--------|
| 4.4. Selectie van betrouwbare gegevens   | 32     |
| 4.5. Samenvatting  | 42     |
| 4.6. Literatuur  | 42     |
| <br>HOOFDSTUK 5 STATISTISCHE ANALYSE VAN DE EIGEN WAAR-<br>NEMINGSUITKOMSTEN                                 | <br>43 |
| 5.1. Inleiding   | 43     |
| 5.2. De variantiecomponent tussen zittingen en de<br>variantiecomponent voor de korte-termijn<br>fluctuaties | <br>43 |
| 5.3. De fluctuaties binnen een periode van 12 we-<br>ken   | <br>44 |
| 5.4. De bepaling van de variantiecomponenten<br>tussen zittingen en tijdstippen en van de<br>restvarianties  | <br>45 |
| 5.5. Discussie   | 49     |
| 5.6. Samenvatting  | 52     |
| <br>HOOFDSTUK 6 ALFA-METHYLDOPA  | <br>54 |
| 6.1. Inleiding   | 54     |
| 6.2. Werkingsmechanisme van methyldopa   | 54     |
| 6.3. Klinische effectiviteit van L- en D-isomeer   | 56     |
| 6.4. Conclusie   | 58     |
| 6.5. Bijverschijnselen   | 58     |
| 6.6. Samenvatting  | 58     |
| 6.7. Literatuur  | 59     |
| <br>HOOFDSTUK 7 EIGEN GENEESMIDDEL ONDERZOEK   | <br>63 |
| 7.1. Doelstelling  | 63     |
| 7.2. Selectie van patienten  | 63     |
| 7.3. Duur van het onderzoek  | 65     |
| 7.4. Doseringsschema   | 67     |
| 7.5. Behandelingsschema  | 68     |
| 7.6. Controle op de inname van het genees-<br>middel   | <br>68 |
| 7.7. Controle op het zoutgebruik   | 69     |

|   | pag. |
|---|------|
| 7.8. Controle achteraf op de validiteit van de<br>toegepaste toevalsverdeling   | 69   |
| 7.9. Samenvatting   | 72   |
| HOOFDSTUK 8 TRIAL ISOMEREN $\alpha$ -METHYLDOPA. BEWERKING<br>VAN DE RESULTATEN | 73   |
| 8.1. Het criterium effectiviteit  | 73   |
| 8.2. Bezwaren tegen het toepassen van een klas-<br>sieke statistische methode   | 74   |
| 8.3. De toegepaste statistische methode   | 75   |
| 8.4. Wijze van berekenen  | 76   |
| 8.5. Uitkomsten van de berekeningen   | 77   |
| 8.6. Het criterium bijverschijnselen  | 78   |
| 8.7. Conclusie  | 80   |
| 8.8. Samenvatting   | 80   |
| SAMENVATTING  | 82   |
| SUMMARY   | 87   |
| APPENDIX  | 91   |
| VERANTWOORDING  | 112  |
| CURRICULUM VITAE  | 115  |

*"Un physician éminent me disait un jour à propos de la loi des erreurs: 'Tout le monde y croit fermement parce que les mathématiciens s'imaginent que c'est un fait d'observation, et les observateurs que c'est un théorème de mathématiques'."*

*H. Poincaré: "Thermodynamiques", Préface V, Gauthier-Villars.*

## HOOFDSTUK 1

### INLEIDING

Hypertensie is in verreweg de meeste gevallen een chronische ziekte en de medicamenteuze behandeling ervan moet in het algemeen voor de duur van het leven worden voortgezet. Behandeling is gewenst omdat - zoals uit de statistieken van levensverzekerings-maatschappijen is gebleken - zowel een verhoogde systolische als een diastolische bloeddruk gepaard gaan met een grotere morbiditeit en mortaliteit tengevolge van aandoeningen van hart en bloedvaten, hersenvaten en nieren (Society of Actuaries, 1959). Omgekeerd is uit onderzoeken gebleken, dat de genoemde complicaties in frequentie afnamen bij groepen patienten die medicamenteus behandeld werden en dientengevolge een lagere bloeddruk dan tevoren hadden gekregen (Hamilton et al., 1964; Wolff & Lindeman, 1966; Veterans Administration Coop. Study, 1967, 1970; Taguchi & Freis, 1974). Ook uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat bijvoorbeeld de mortaliteit tengevolge van cerebrovasculair accident in de periode na 1950 bij bepaalde bevolkingsgroepen is afgenomen (Wld. Health Org. Techn. Rep. Series, 1971, no. 469). Toch laten deze epidemiologische gegevens niet zonder meer de conclusie toe dat verlaging in mortaliteit en morbiditeit in de onderzochte populaties een rechtstreeks gevolg is van de toegenomen behandelingsmogelijkheden sinds de jaren vijftig. Uit ander epidemiologisch onderzoek blijkt namelijk dat slechts de helft van de patienten met hypertensie zich daarvan bewust waren, terwijl van die patienten bij wie de diagnose reeds gesteld was slechts de helft (al of niet effectief) medicamenteus werd behandeld (Wilber & Barrow, 1969, 1972; Schoenberger et al., 1972; Prineas et al., 1973; Weber et al., 1973). Hoe-

wel dus enerzijds voldoende is aangetoond dat medicamenteuze behandeling de kans op complicaties ten gevolge van hypertensie doet afnemen en de levensverwachting hierdoor aanzienlijk toeneemt, is men anderzijds tot de verontrustende conclusie gekomen dat een groot aantal personen met hypertensie aan onnodig grote risico's bloot staat omdat deze patienten niet of onvoldoende (farmaco-) therapeutisch worden begeleid. De reden voor deze discrepantie is mogelijk te vinden in de weerstand die door velen wordt ondervonden tegen de vaak levenslang toe te passen farmacotherapie, welke laatste immers vrijwel zonder uitzondering met hinderlijke (subjectieve) bijverschijnselen gepaard gaat. Een andere voor de hand liggende mogelijkheid is, dat de methodiek van de behandeling te wensen overlaat omdat de algemeen practicus, bij wie immers de behandeling van de overgrote meerderheid van de patienten berust onvoldoende geoutilleerd is en te weinig tijd eraan kan besteden.

Uit een en ander kan wel worden afgeleid dat er behoefte bestaat aan betere observatie van die patienten bij wie door middel van "screenings"-procedures een verhoogde bloeddruk werd vastgesteld. De doeltreffendheid van de behandeling van hypertensie staat of valt met een al of niet adequate farmacotherapie. Een adequate farmacotherapie staat of valt met een al of niet juiste evaluatie van de bloeddruk.

### 1.1. DE EVALUATIE VAN DE BLOEDDRUK

De evaluatie van de bloeddruk heeft niet alleen fysische en fysiologische aspecten (zie verder paragraaf 1.2), maar wordt ook beïnvloed door de medische lotgevallen van de patient bij langdurige behandeling. De gebeurtenissen bij de patient onder langdurige behandeling hangen onder meer af van de gebruikte geneesmiddelen en de toepassing daarvan. De therapie moet individueel worden aangepast, want de werkzaamheid van de meeste beschikbare farmaca verschilt van persoon tot persoon. Om een goed behandelingsresultaat te verkrijgen moet daarom gezocht worden naar die dosering waarbij de werkzaamheid voldoende is, maar de met de werking samenhangende bijverschijnselen (zoals orthostatistische hypotensie) tot een minimum beperkt blijven.

Subjectieve bijverschijnselen zoals gastrointestinale klachten (misselijkheid, "zwaar gevoel in de maagstreek" etc.) zullen in vele gevallen niet te vermijden zijn. Het is vaak nodig met verschillende geneesmiddelen apart



en daarna eventueel in combinatie met andere te experimenteren. Het ligt voor de hand dat door de behandelend arts en de patient hierin veel tijd geïnvesteerd zal worden omdat veelvuldig meten van de bloeddruk noodzakelijk is.

In de dagelijkse praktijk wordt de reactie op therapie veelal geïnterpreteerd volgens subjectieve en arbitraire criteria.

Er wordt bijvoorbeeld uitgegaan van de veronderstelling dat de patient in de periode voorafgaande aan de behandeling wat betreft zijn bloeddruk in een "steady state" verkeert. Dit uitgangspunt echter is vaak gebaseerd op een te gering aantal bloeddrukbepalingen vóór de behandeling. Ook nadat een therapie is ingesteld pleegt men de behandeling te begeleiden door slechts nu en dan een meting onder niet altijd dezelfde omstandigheden. Om het behandelingsresultaat van medicamenteuze therapie bij hypertensiepatienten juist te kunnen beoordelen is het echter noodzakelijk vast te stellen binnen welke grenzen de gemeten bloeddrukwaarden mogen variëren in reeksen bepalingen. Bij het beoordelen van het effect van antihypertensiva rijst namelijk de vraag wat wij onder een significante bloeddrukverlaging hebben te verstaan. Hoe vaak gemeten moet worden en onder welke omstandigheden de meting moet plaatsvinden is voor de meeste gevallen onzeker. Moet wellicht de waarde in rust (basal reading") gemeten worden? Of kan een willekeurige meetwaarde ("casual reading") als maatstaf dienen? Hoe lang moet in het eerste geval de meetzitting duren en gedurende hoeveel zittingen moet worden gemeten opdat het gemiddelde niveau van de bloeddruk bij een patient met een bepaalde nauwkeurigheid kan worden aangegeven?

De boven gestelde vragen zijn gerezen tijdens de voorbereiding van een gestandaardiseerde meetopstelling waarvan gebruik is gemaakt om de bloeddrukverlagende werking van enkele farmaca te toetsen. Oorspronkelijk was het doel van het onderzoek uitsluitend inzicht te krijgen in de werkzaamheid van de rechtsdraaiende vorm van methyldopa, een probleem dat al sinds jaren om oplossing vraagt.

Bij de uitwerking van de procedure kwam een in hoofdstuk 2 te beschrijven meetopstelling tot stand, die een aantal bruikbare gegevens omtrent de bloeddrukmeting in het algemeen heeft opgeleverd.

## 1.2. BELANGRIJKE FACTOREN BIJ DE BLOEDDRUKMETING

Het hierna volgende overzicht van de bekende factoren die bij de meting van de bloeddruk een rol spelen is voornamelijk ontleend aan Rose (1964).

### 1.2.1. Meetfouten

#### a. Van het instrument:

1. Onnauwkeurigheid van de bloeddrukmeter, zoals nulfout, scheefstand, vuile kwikbuis enz.
2. Breedte en lengte van de manchet, gerelateerd aan de:
3. Omvang van de bovenarm van de patient.

#### b. Van de onderzoeker:

1. Voornamelijk met betrekking tot de schatting van de gemiddelde bloeddruk: geestelijke concentratie en reactiesnelheid, gehoorscherpheid, verwisseling van acoustische en optische signalen, interpretatie van de geluiden, snelheid van opblazen en laten leeglopen van de manchet, aflezen van een bewegende kwikkolom.
2. Scheefftrekken van de werkelijk voorkomende frequentieverdeling (waar-door soms het gemiddelde beïnvloed wordt) door: voorkeur voor bepaalde cijfers ("digit preference"), vooroordeel wegens de neiging om een normale bloeddruk te willen meten hetgeen bijvoorbeeld leidt tot een tekort aan diastolische aflezingen bij 90 mm Hg<sup>\*</sup>.

### 1.2.2. Echte variaties in de bloeddruk

#### a. Bekende factoren:

1. Recente lichamelijke activiteit;
2. Emotionele toestand;
3. Houding van lichaam en van de arm in het bijzonder;
4. Kamertemperatuur en jaargetijde;
5. Zoutgebruik plus hydratietoestand van de patient.

#### b. Onbekende factoren.

Uit het bovenstaande blijkt dat er vele bronnen voor fouten bij de aflezing bestaan, en de invloed daarvan is dan ook bij vrijwel elke bloeddrukmeting die op de conventionele wijze plaatsvindt merkbaar.

\*) Prospectieve onderzoeken wijzen uit dat voor de diastolische bloeddruk 90 mm Hg een geschikte scheidingslijn vertegenwoordigt tussen normotensie en hypertensie.

### 1.3. LITERATUUR

- EDITORIAL: Hypertension control - the challenge of patient education, *New Engl. J. Med.* 1973, 289, 1369.
- FRÖHLICH, E.D. et al.: Evaluation of the initial care of hypertensive patients, *J. Amer. Med. Ass.* 1971, 218, 1036.
- HAMILTON, N., THOMPSON, E.N., WISNIEWSKI, T.K.N.: The role of blood pressure control in preventing complications of hypertension, *Lancet* 1964, 1, 235.
- PICKERING, G.W.: *High Blood Pressure*, Churchill Ltd., London, 1968.
- PRINEAS, R.J., STEPHENS, W.B., LOVELL, R.R.H.: Blood pressure and its treatment in a community, *Med. J. Aust.* 1973, 1, 5.
- ROSE, G.A., HOLLAND, W.W., CROWLEY, E.A.: A sphygmomanometer for epidemiologists, *Lancet* 1964, 1, 296.
- SCHOENBERGER, J.A. et al.: Current status of hypertension control in an industrial population, *J. Amer. Med. Ass.* 1972, 222, 559.
- SOCIETY OF ACTUARIES: "Build and Blood Pressure Study", vol. 1, Chicago, Society of Actuaries, 1959.
- TAGUCHI, J., FREIS, E.D.: Partial reduction of blood pressure and prevention of complications in hypertension, *New Engl. J. Med.* 1974, 291, 329.
- VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE STUDY GROUP ON ANTIHYPERTENSIVE AGENTS: Effects of treatment on morbidity in hypertension I: results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg, *J. Amer. Med. Ass.*, 1967, 202, 1028.
- IDEM: Effects of treatment on morbidity in hypertension II: results in patients with diastolic blood pressures averaging 90 through 114 mm Hg, *J. Amer. Med. Ass.*, 1970, 213, 1143.
- WEBER, M.A. et al.: Hypertension survey in a central city free chest X-ray clinic, *Med. J. Aust.* 1973, 2, 529.
- WILBER, J.A., BARROW, J.G.:  
a) Reducing elevated blood pressure, *Minn. Med.* 1969, 52, 1303.  
b) Hypertension, a community problem, *Amer. J. Med.* 1972, 52, 653.
- WORLD HEALTH ORG.: *Techn. Rep. Ser.* 1971, no. 469.
- WOLFF, F.W., LINDEMAN, R.D.: Effects of treatment in hypertension. Results of a controlled study, *J. Chron. Dis.*, 1966, 19, 227.

## HOOFDSTUK 2

### REDUCTIE VAN BEPALINGSFOUTEN

#### 2.1. INLEIDING

In het vorige hoofdstuk is een aantal oorzaken genoemd voor de zeer uiteenlopende waarden die verschillende onderzoekers verkrijgen als resultaat van hun meting van de bloeddruk bij eenzelfde patient. Ten dele zijn deze het gevolg van echte wisselingen in de druk in de arterie, ten dele worden deze veroorzaakt door meetfouten, die òf het gevolg zijn van afwijkingen in het meetinstrument, òf door de waarnemer veroorzaakt worden ("observer error", "observer variation"). Het is van belang zoveel mogelijk van deze factoren te vermijden en in dit opzicht is de meeste winst te boeken door òn de onnauwkeurigheden van het instrument òn die van de waarnemer te verminderen. Het best is dit te verwezenlijken door een apparaat te construeren dat niet alleen nauwkeurig is en betrekkelijk simpel van constructie, maar dat bovendien slechts volgens een standaardprocedure te bedienen is. Dergelijke apparatuur is verwezenlijkt in de "London School of Hygiene Sphygmomanometer" (verder L.S.H. bloeddrukmeter genoemd) en in de "Hawksley zero randomizer" (Wright and Dore 1970). Bij het gebruik daarvan moet men er wel van kunnen uitgaan dat de waarnemer vertrouwd is met een juiste observatie en interpretatie van de Korotkov-tonen. De Korotkov-tonen, die de systolische en diastolische druk aangeven bij de auscultatoire methode van bloeddrukmeting volgens Riva Rocci, zijn acoustische signalen die juist boven de gehoorsdrempel liggen. Zij worden beluisterd met een distaal van de afsluitende manchet geplaatste stethoscoop. De vaattonen wor-

den kunstmatig opgewekt door de tevoren verhoogde druk in een om de bovenarm aangebrachte manchets geleidelijk te laten afnemen. Het plotseling hoorbaar worden van de vaattonen, de vermindering in intensiteit en het geheel verdwijnen van de vaattonen zijn uit te drukken in millimeters kwik. Het plotseling hoorbaar worden van de vaattonen komt overeen met de systolische bloeddruk, de plotselinge vermindering in intensiteit wordt genoemd: diastolische bloeddruk fase IV, en het geheel verdwijnen van de vaattonen: diastolische bloeddruk fase V.

Bij gebruik van de L.S.H. bloeddrukmeter of een "zero randomizer" blijft de "observer error" ten gevolge van verschillen in gehoorscherpheid, concentratie en reactievermogen, en in de interpretatie van de geluiden onverminderd bestaan (Rose, 1964). Pogingen om deze fouten te vermijden hebben geleid tot de ontwikkeling van meetapparatuur, waarbij de meetsignalen worden voortgeleid om continu visueel waarneembare registratie van de gemeten waarden mogelijk te maken. Bij deze meetapparatuur vindt het op-pompen en leeglopen van de bloeddrukmanchet automatisch plaats.

De methoden onderscheiden zich voorts door de criteria en meetsignalen waarmee de bloeddruk wordt bepaald. Deze kunnen gebaseerd zijn op registratie van de Korotkov-tonen, meting van het faseverschil tussen een proximaal en een distaal signaal onder de manchets en op het Doppler-effect. Sinds de jaren zestig zijn deze bloeddrukmeters in grote verscheidenheid in de handel gekomen. Naar de betrouwbaarheid van de waarnemingen, gedaan met behulp van deze instrumenten, is weinig onderzoek verricht. De "Coordinating Center of the National Heart and Lung Institute Hypertension Detection and Follow-up Program" heeft getracht enig licht te brengen in deze duisternis door de meetresultaten van enkele van deze meetinstrumenten, namelijk Arteriosonde 1010, Arteriosonde 1216, Boston Automatic Recorder, Physiometrics en Sears te vergelijken met de meetresultaten van de standaard-kwikkloeddrukmanometer (Labarthe, 1973). De belangrijkste conclusie uit dit vergelijkende onderzoek is, dat de betrouwbaarheid van de metingen in alle onderzochte gevallen te wensen overliet. Daarom besloot de onderzoeksgroep van het centrum dat het vergelijkende onderzoek uitvoerde, de kwikmanometer in hun "screening" en "follow-up" programma te handhaven.

Omdat onderzoekers sterk van elkaar kunnen verschillen bij het beoordelen van de Korotkov-tonen en ook het reactievermogen per onderzoeker verschillen kan, tracht men in sommige centra de reproduceerbaarheid van

dan treedt deflatie op omdat gas ontsnapt door een reduceerventiel en een naaldklep, zodat gas tenslotte ontsnapt met een bijna constante snelheid onafhankelijk van de mate van manchetdruk. Hierdoor wordt een constante drukdaling mogelijk. Aan manchet en reservoir zijn drie kwikmanometers verbonden; elk van deze kan geïsoleerd worden door het sluiten van een pluinjerklep. De eerste klep wordt gesloten bij wat geschat wordt de systolische druk te zijn, de tweede bij fase IV diastolisch, en de derde bij fase V diastolisch. Deze schattingen worden gemaakt terwijl het kastdeurtje gesloten is. Daarna wordt het geopend en een wijzertje wordt achtereenvolgens op het niveau van alle kwikmenisci gebracht. Op elk niveau verschijnt de corresponderende druk op een afleespaneeltje als een digitaal gegeven. Aldus worden de voornaamste bronnen van afwijkingen door apparaat en onderzoeker weggenomen.

Wat het apparaat betreft:

De snelheden van oppompen en leeglopen zijn uniform, en de digitale presentatie van de druk voorkomt de verplichting om de hoogte van een bewegende kwikkolom te schatten.

Wat betreft de waarnemer:

Een aantal bekende bepalingfouten is uitgeschakeld. Bekend zijn systematische afleesfouten die tussen waarnemers onderling kunnen variëren tussen 2 en 45 mm Hg voor de diastolische druk (Rose, 1964), welke constatering een schaduw werpt op de betrouwbaarheid van vergelijkingen tussen verschillende epidemiologische onderzoeken over bloeddrukken en de fluctuaties daarvan.

Bekende systematische bepalingfouten zijn voorts:

- a. De voorkeur voor een bepaald cijfer als laatste van de aflezing (vaak is er een voorkeur voor het cijfer 0);
- b. Vooroordeel van de waarnemer: indien hij meent, dat een bepaalde waarde een scheiding vertegenwoordigt tussen twee groepen bloeddrukken, dan zal hij weinig waarnemingen met deze waarde verrichten. Zo zal de waarde diastolisch 90 mm Hg te weinig genoteerd worden. Voorts is er een voorkeur voor bepaalde conventionele combinaties zoals 120/80.

Dit alles wordt vermeden bij gebruik van de L.S.H. bloeddrukmeter. Mits door eenzelfde onderzoeker verricht, zijn de metingen met dit apparaat uitgevoerd een betrouwbare weerspiegeling van de ware schommelingen

in de bloeddruk. Een groot voordeel van deze apparatuur is dat de onderzoeker de reproduceerbaarheid van zijn waarnemingen kan toetsen. De grondslag van de methode is dat de onderzoeker bij het vastleggen van zijn schattingen van de systolische en diastolische meetpunten "blind" is voor de tijdens het meten werkelijk heersende druk in de manchet. De L.S.H. bloeddrukmeter betekent dus in verscheidene opzichten een belangrijke vooruitgang vergeleken bij de gebruikelijke apparaten.

De meetautomaat van het merk Godart heeft een drieledige manchet; de meting van systolische en diastolische bloeddruk wordt hiermee bepaald volgens het zogenoemde faseverschuivingsprincipe, d.w.z. meting van het faseverschil tussen een proximaal en een distaal signaal onder de manchet (De Dobbeleer, 1965). Het doel van deze dubbele meting was om een indruk te krijgen van de bruikbaarheid van deze manometer. Kleine bewegingen van de patient bleken de nauwkeurigheid van de meting met de Godart-manometer ongunstig te beïnvloeden. Voor ons onderzoek bleek deze methode dus niet geschikt; voor bewakingsdoeleinden zal deze manometer vermoedelijk beter voldoen, omdat frequent en regelmatig automatisch gemeten kan worden, ook onder extreme omstandigheden zoals cardiovasculaire shock.

De vergelijking tussen de beide meetmethoden, die zeker interessante aspecten vertoont, wordt in dit verslag niet beschreven. Alleen de gegevens verkregen met de auscultatoire methode zijn bewerkt.

Voor het theoretische verband tussen de meetsignalen, geregistreerd volgens de verschillende indirecte methoden, en de werkelijke bloeddruk bestaat geen duidelijke verklaring.

Door diverse onderzoekers zijn indirect verkregen meetwaarden vergeleken met direct verkregen bloeddruk-metwaarden (Ragan en Bordley, 1941; Bordley, 1951; Roberts, 1953; Henschel, 1954; Bergen, 1954; Harrison, 1960). Hoe gebrekkig de reproduceerbaarheid van enkelvoudige indirecte metingen is, kwam door deze onderzoeken aan het licht.

Bij vergelijking van meetwaarden verkregen door gebruik te maken van de L.S.H. bloeddrukmanometer met intra-arteriële meetwaarden verkregen door gebruik te maken van een Hansen manometer bleken de systolische en de beide diastolische meetwaarden in hoge mate te correleren met de intra-arteriële (Holland en Humerfelt, 1964). Er waren wel niveauverschillen,

vooral bij de systolische bloeddruk. De verschillen konden niet verklaard worden door verschillen in armomtrek of dikte van de huidplooï.

Voor onderzoek bij ambulante personen zijn bij herhaling uitgevoerde intra-arteriële drukmetingen niet gewenst. Het belangrijkste praktische nadeel is, dat telkens weer toegang tot de bloedbaan verschaft moet worden.

## 2.3. SAMENVATTING

Het meten van de bloeddruk levert zeer uiteenlopende meetresultaten op die ten dele het gevolg zijn van echte wisselingen van de druk in de arterie, en ten dele het gevolg van meetfouten, die zelf weer berusten op afwijkingen in het meetinstrument of op "observer error". Een vrij geslaagde poging om beide soorten meetfouten te beperken leidde tot de constructie van de London School of Hygiene Sphygmomanometer, die een betrekkelijk eenvoudige bouw met kwikmanometers paart aan een "blinde" aflezing door de onderzoeker. Toch is ook met dit apparaat de "observer error" niet geheel uitgebannen en daarom is volledig automatische meetapparatuur ontwikkeld in verscheidene uitvoeringen. Sinds echter gebleken is dat de betrouwbaarheid van de resultaten met deze laatste instrumenten te wensen overlaat, is het begrijpelijk dat er weer meer belangstelling ontstaat voor de kwikmanometer.

Voor het eigen onderzoek is de L. S. H. bloeddrukmanometer gekozen; een gelijktijdig gebruikte automatische bloeddrukmeter voldeed niet geheel aan de verwachtingen. Met de L. S. H. bloeddrukmanometer worden onbloedige, dus indirecte waarnemingen over de intra-arteriële bloeddruk gedaan. Op grond van literatuurgegevens over vergelijking van indirecte en intra-arteriële waarnemingen over de bloeddruk was geen behoefte ontstaan observaties intra-arterieel te verrichten.

De karakteristieke eigenschappen van de beide in ons onderzoek gebruikte apparaten worden opgesomd.

## 2.4. LITERATUUR

BERGEN, F. H. VAN et al.: Comparison of indirect and direct methods of measuring arterial blood pressure, *Circulation* 1954, 10, 481.

BORDLEY, J. et al.: Recommendations for human blood pressure determinations by sphygmomanometers, *Circulation* 1951, 4, 503.



- DONBELEER, G. DE: Phase shift - as determining criterion for indirect automatic measurement of blood pressure, Boerhaave Lectures. Leiden, 1965.
- EILFERTSON, E., HUMERFELT, S.: The observer variation in the measurement of arterial blood pressure, *Acta Med. Scand.* 1968, 184, 145.
- FERNANDEZ, H., ROBERTSON, R.: An automatic device for recording blood pressure, *Aerospace Med.* 1971, 42, 209.
- FOILETT, D.H. et al.: An apparatus for the automatic recording of systolic and diastolic blood pressure, *Lancet* 1963, 1, 808.
- FORSBERG, S.A. et al.: Validity of blood pressure measurement with cuff in the arm and forearm, *Acta Med. Scand.* 1970, 188, 389.
- GARROW, J.S.: Zero-muddler for unprejudiced sphygmomanometry, *Lancet* 1963, 2, 1205.
- GEDDES, L.A., MOORE, A.G.: The efficient detection of Korotkoff sounds, *Med. & Biol. Engng.* 1968, 6, 603.
- HARRISON, E.G. et al.: Bilateral indirect and direct arterial pressures, *Circulation* 1960, 22, 419.
- HENSCHEL, A. et al.: Simultaneous direct and indirect blood pressure measurements in man at rest and work, *J. Appl. Physiol.* 1954, 6, 506.
- HOLLAND, W.W., HUMERFELDT, S.: Measurement of blood pressure: Comparison of intra-arterial and cuff values, *Brit. Med. J.* 1964, 2, 1241.
- IRVINE, R.O.H.: The influence of arm girth and cuff size on the measurement of blood pressure, *N.Z. Med. J.* 1968, 67, 279.
- KING, G.A.: Errors in clinical measurement of blood pressure in obesity, *Clin. Sci.* 1967, 32, 223.
- LABARTHE, D.R. et al.: Evaluation of performance of selected devices for measuring blood pressure, *Amer. J. Cardiol.* 1973, 32, 546.
- RAGAN, C., BORDLEY, J.: The accuracy of clinical measurements of arterial blood pressure. *Bull. John Hopk. Hosp.* 1941, 69, 504.
- ROBERTS, L.N. et al.: A comparison of direct and indirect blood pressure determinations, *Circulation* 1953, 8, 232.
- ROSE, G.: Standardisation of observers in blood-pressure measurement, *Lancet* 1965, 1, 673.
- ROSE, G.A., HOLLAND, W.W., CROWLEY, E.A.: A sphygmomanometer for epidemiologists, *Lancet* 1964, 1, 296.
- WOLFF, H.S.: Automatic measurement of blood pressure without arterial puncture, *Proc. Roy. Soc. Med.* 62, 1019.
- WRIGHT, B.M., DORE, C.F.: A random-zero sphygmomanometer, *Lancet* 1970, 1, 337.

## HOOFDSTUK 3

### FLUCTUATIES IN DE BLOEDDRUK

#### 3.1. INLEIDING

Zoals het in Hoofdstuk 1.2 gegeven schema aangeeft zijn de variaties in de meetwaarden slechts ten dele toe te schrijven aan de niet-uniforme methoden van meten. Ook de zogenaamde ware fluctuaties zijn van belang. Ademhalingsexcursies kunnen schommelingen van 5 mm Hg per ademhalingscyclus veroorzaken. Een irregulaire hartactie en ook een lage hartfrequentie zijn een bron van variatie. Bij een hartfrequentie van bijvoorbeeld 60 slagen per minuut is het waarnemen van de Korotkov-tonen bij een leegloopsnelheid van de manchet van 2 mm Hg per seconde slechts mogelijk met een interval van 2 mm Hg. Deze ware schommelingen van de bloeddruk worden op lange termijn ook nog beïnvloed door lichamelijke activiteit, emoties, lichaamshouding, temperatuur en seizoen; mogelijk ook nog door andere, thans niet bekende factoren. Door vele onderzoekers is de variatie in de bloeddruk gedurende de dag en ook over langere perioden bestudeerd, zowel met de gebruikelijke technieken als met automatische registratiemethoden.

#### 3.2. MET AUTOMATEN VERKREGEN RESULTATEN

De spreiding van de gemeten bloeddrukken bleek zeer groot te zijn, vooral bij mensen met verhoogde bloeddruk. Vele onderzoekers merkten op dat de diastolische druk van een gegeven ogenblik hoger kan zijn dan de systolische druk van een ander tijdstip, vooral tijdens de slaap (Richardson

et al., 1964; Schneider, 1968; Birkenhäger et al., 1968, 1972; Bevan et al., 1969).

Een stortvloed van gegevens is door de automaten geleverd en slechts een deel daarvan is tot nu toe bewerkt.

Shaw et al. (1963) vonden geen daling van de bloeddruk tijdens de slaap bij patienten met maligne hypertensie in tegenstelling tot de daling die gezien werd bij patienten met minder hoge bloeddruk.

Sokolow et al. (1966) onderzochten het verband tussen de variabiliteit van de bloeddruk en de ernst van de complicaties van hypertensie. De variabiliteit werd berekend uit de standaarddeviaties van alle systolische en diastolische drukken van iedere patient gedurende een periode van 2 tot 3 dagen van normale activiteit. De variabiliteit was bij alle graden van ernst nagevoelbaar dezelfde. Zij concludeerden dat willekeurig gemeten bloeddrukken ("casual pressures") de gebruikelijke bloeddruk van de patient niet goed weergeven.

Birkenhäger et al. (1968, 1972) vonden bij gebruik van het faseverschuivingsprincipe en van de Doppler-techniek, dat de bloeddruk varieerde van 12 tot 50% van de hoogste druk. Met één uitzondering was de variabiliteit steeds groter dan 20%. De "nadir" van de arteriële druk lag rond middernacht. Verder werd de relatie onderzocht met enkele variabelen die de progressie van de ziekte doorgaans aangeven. De variabiliteit had geen relatie tot de hoogte van de intra-arteriële druk te 12 uur 's middags. De variabiliteit nam af met de leeftijd. Er was een positieve correlatie met de "cardiac output" en een negatieve met de totale perifere weerstand. De variabiliteit was verder negatief gecorreleerd aan de vaatweerstand in de nieren en positief met de renineconcentratie in het plasma (Schalekamp et al., 1970). Uit deze observaties is geconcludeerd, dat tussen hypertensie lijders onderling slechts graduele verschillen in variabiliteit bestaan en dat het daarom niet juist zou zijn onderscheid te maken tussen "labiele" en "gefixeerde" hypertensie. Toch hebben Birkenhäger et al. een arbitraire grens van 35% variabiliteit aangenomen om hun gegevens te kunnen vergelijken met die van anderen. Zij concludeerden voorts, dat een grotere variabiliteit pleegt te worden gevonden bij jonge hypertensie lijders met een betrekkelijk grote "cardiac output" en een lage perifere en renovasculaire weerstand, tezamen met een plasma-renineconcentratie binnen de norm. Omgekeerd zou hypertensie tot minder labiliteit neigen bij ouderen met een hoge totale perifere en renovasculaire weerstand en een lage plasma-renineconcentratie.

Bevan et al. (1969) maten intra-arteriële drukken continu. Hun bleek dat de variabiliteit van de arteriële druk niet zozeer het gevolg was van de overgang van waken in slapen als wel van wisselingen in activiteit. De spreidingsbreedten van de arteriële drukken waren bij ieder van 22 onderzochte personen groter dan op grond van vroegere gegevens verwacht was. In absolute getallen uitgedrukt waren de spreidingsbreedten voor de hypertensie-groep groter dan voor de normale groep. Er was geen verschil tussen de variabiliteiten in de "benigne" en de maligne fase, in tegenstelling tot de bevindingen van Shaw et al. (1963). De uiterste percentuele verandering van de systolische druk reikte van 44 tot 58% in de verschillende groepen. De diastolische druk wisselde 62-70% in twee groepen normale personen, 56% bij "benigne" hypertensie en 45% in de maligne fase. Bij de meeste onderzochte personen was de hoogste druk tweemaal de laagste. Ook deze schrijvers wijzen een scheidslijn voor de verschillende groepen hypertensiëlieders af.

Op grond van de diverse bovengenoemde onderzoeken van uiteenlopende aard kan besloten worden, dat de schommelingen in de bloeddruk veel groter zijn dan tot dusverre aangenomen werd, ook bij mensen met normale bloeddruk. De variabiliteit van de bloeddruk (dus het verschil tussen minimale en maximale drukken in absolute zin) houdt geen verband met de ernst van de hypertensie (Sokolow et al., 1966; Bevan et al., 1969). In tegenstelling tot vroegere berichten wekt dit de indruk dat willekeurige metingen ("casual readings") van dezelfde waarde zijn als de zogenoemde basale metingen ("basal readings").

### 3.3. HET SCHATTEN VAN DE MATE VAN VARIATIE MET DE GEBRUIKELIJKE TECHNIKEN

De grotere variatie tussen bloeddrukbepalingen bij patienten met hypertensie is in het verleden nogal eens toegeschreven aan het feit dat deze personen moeilijker dan normalen in een "basale" toestand gebracht konden worden. Hierbij wordt bedoeld op de algemeen aangenomen invloeden van tijdstip van de dag, lichamelijke inspanning en emotionele en omgevingsinvloeden op de bloeddruk. Om de invloed van zodanige factoren te verminderen mat Addis (1922) de arteriële bloeddruk onmiddellijk na het ontwaken van de proefpersoon. Deze druk werd de "basale bloeddruk" genoemd. Ook

Smirk (1945) en Frew en Rosenheim (1949) benadrukten het belang van het bepalen van basale bloeddrukken.

Smirk et al. (1945) onderzochten de verhoudingen tussen basale en supplementaire bloeddrukken en de levensverwachting. De basale druk hield in: een nacht rust in het ziekenhuis met een licht sedativum en bloeddrukmetingen met intervallen van een halve minuut gedurende een kwartier in de volgende ochtend. De basale druk werd berekend als het gemiddelde van de twee laagste drukken. De supplementaire druk was de "casual" bloeddruk minus de "basale" bloeddruk en gaf dus het labiele deel van de "casual" bloeddruk (willekeurige bloeddruk) aan. Het onderzoek suggereerde verder dat de levensverwachting evenredig was met de basale druk en niet met de supplementaire druk.

Kilpatrick (1948) toonde aan dat de basale druk - hoewel minder dan de "casual" metingen - ook nog variabel is. Deze pogingen om voor het individu karakteristieke minimumwaarden te vinden gelukten slechts ten dele omdat er nog steeds een wisselwerking met de onderzoeker bleef bestaan.

Voor de dagelijkse praktijk van het meten zijn allerlei gewoonten ontstaan, van welke enkele als redelijk betrouwbaar beschouwd worden:

- a. De bovengenoemde meting 's ochtends direct na het ontwaken en in liggende houding (Smirk);
- b. Het tijdens een klinische observatie meten gedurende een aantal dagen van de bloeddruk, enkele malen per dag;
- c. Thuis twee maal per dag meten door de patient zelf of een familielid gedurende een periode van bijvoorbeeld twee weken;
- d. Gedurende een aantal uren en in rust meten van de bloeddruk met intervallen van bijvoorbeeld 1 uur.

Merendeels zijn deze methoden tijdrovend en modificaties zijn beacht om de meetprocedure meer aan te passen aan de poliklinische praktijk. Een veel toegepaste procedure is die, waarbij de patient in een rustige kamer ligt, terwijl gedurende een half uur elke vijf minuten de bloeddruk gemeten wordt. Tijdens deze metingen is het gebruikelijk, dat de onderzoeker niet converseert met de patient. De laagst gemeten waarde wordt volgens afspraak als de "basale" bloeddruk beschouwd. De term "basale bloeddruk" betekent hier die bloeddruk die verkregen wordt onder omstandigheden waarbij speciale aandacht is besteed aan rust in een verwarmde stille ruimte, maar zonder maatregelen wat betreft het tijdstip van de dag, of het nuchter zijn (Alam en Smirk, 1938; Smirk, 1945). Onder dit begrip "basale

bloeddruk" wordt mede verstaan de bloeddruk die verkregen is in een situatie waarbij de patient, naar men tot dusverre aannam, ongevoelig zou zijn geworden voor de aanwezigheid van de onderzoeker en voor de procedure van de bloeddrukmeting.

Veelal reageren patienten op het meten van de bloeddruk met een "pressor response"; deze reactie begint te verzwakken naarmate de metingen herhaald worden. Vaak wordt echter volstaan met 30 minuten lang te meten en men neemt dan aan, dat in zo'n periode de patient ongevoelig is geworden voor zijn omgeving ("desensitizing process"). Uit het verschil tussen de initieel gedane waarneming en die na een half uur poogt men zo een indruk te krijgen van de mate van variabiliteit van de bloeddruk over een langere periode. Deze indruk berust slechts op een schatting, waarbij de vraag open blijft of de methode aanvaardbaar is, en dat geldt ook voor de gekozen periode van 30 minuten.

#### 3.4. SAMENVATTING

In dit hoofdstuk wordt besproken hoe de variaties in de bloeddrukmetingen mede samenhangen met de werkelijke bloeddrukschommelingen. Er wordt een résumé gegeven van de met automatische apparatuur verkregen indrukken van de variabiliteit bij hypertensielijders, zowel als bij personen met een normale bloeddruk. De vraag welke bloeddruk bij gebruik van een kwikmanometer moet worden gemeten: de "willekeurige" of de zogenoemde "basale" wordt besproken.

#### 3.5. LITERATUUR

ADDIS, T.: Blood pressure and pulse rate levels. Arch. Int. Med. 1922, 29, 539.

ALAM, G.M., SMIRK, F.H.: Casual and basal blood pressures I, in British and Egyptian men. Clin. Sci. 1938, 3, 259.

ATHANASIADIS: Variability of automatic blood pressure measurements over 24 hour periods. Clin. Sci. 1969, 36, 147.

BEVAN, A.T. et al.: Direct arterial pressure recording in unrestricted man. Clin. Sci. 1969, 36, 329.

BIRKENHÄGER, W.H. et al.: Studies on the Lability of Hypertension in man. Clin. Sci. 1968, 35, 445.

BIRKENHÄGER, W.H. et al: Systemic and renal haemodynamics, body fluids and renin in benign

- essential hypertension with special reference to natural history *Eur. J. Clin. Invest.* 1972, 2, 115.
- BOCK, K.D., KREUZENBECK, W.: Spontaneous blood pressure variations in hypertension; the effect of antihypertensive therapy and correlations with the incidence of complications, in: *Antihypertensive Therapy Symposium 1965*, ed. by F. Gross, Springer Verlag.
- FREW, J.L., ROSENHEIM, M.L.: Labile neurogenic component of hypertension; comparison of effects of tetra-ethyl-ammonium bromide and rapidly acting barbiturate *Clin. Sci.* 1949, 7, 217.
- GLOCK, C.Y. et al.: Studies in hypertension II: Variability of daily blood pressure measurements in the same individuals over a three week period. *J. Chron. Dis.* 1956, 4, 451.
- HINMAN, A.T. et al.: Portable blood pressure: accuracy and preliminary use in evaluating intradaily variations in pressure. *Amer. Heart J.* 1962, 63, 663.
- KILPATRICK, J.A.: The variation of casual, basal, and supplemental blood pressures in health and essential hypertension. *Brit. Heart J.* 1948, 10, 48.
- RICHARDSON, D.W. et al.: Variation in arterial pressure throughout the day and night, *Clin. Sci.* 1964, 26, 445.
- SCHALEKAMP, M.A.D.H. et al.: Abnormal Renal Haemodynamics and Renin Suppression in Hypertensive Patients. *Clin. Sci.* 1970, 38, 101-110.
- SCHNEIDER, R.A.: A fully automatic portable blood pressure recorder. *J. Appl. Physiol.* 1968, 24, 115.
- SHAW, D.B. et al.: Variations of blood-pressure in hypertensives during sleep. *Lancet* 1963, 1, 797.
- SMIRK, F.H.: Casual and basal blood pressures II, their relationship to the supplemental pressure with a note on statistical implications. *Brit. Heart J.* 1945, 6, 175.
- SMIRK, F.H.: *High Arterial Pressure*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1957.
- SOKOLOV et al.: Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 1966, 34, 279.

## HOOFDSTUK 4

### EIGEN ONDERZOEK

#### 4.1. INLEIDING

In het bijzonder voor de beoordeling van het effect van behandeling op de bloeddruk leek het nuttig de variabiliteit bij de proefpersonen in het onderhavige onderzoek te beoordelen. Het feit dat personen zowel wat betreft de hoogte van hun bloeddruk als wat betreft de spreidingsbreedten van de meetwaarden aanzienlijk van elkaar kunnen verschillen wordt meestal niet in de analyses van waarnemingsuitkomsten opgenomen wanneer het gaat om de effectiviteit van een bloeddrukverlagende stof aan te tonen.

Bij de voorbereiding van ons geneesmiddelenonderzoek vroegen wij ons af welke meetomstandigheden en welk aantal aflezingen van de bloeddruk nodig waren om een representatief beeld van iedere behandelingsperiode te krijgen. Om praktische redenen werd besloten de meetzitting een uur te laten duren. Wij hoopten zo resultaten te verkrijgen die van nut zouden kunnen zijn bij de beantwoording van de vraag of het inderdaad verantwoord is de zittingsduur te beperken tot een half uur, of dat verlenging van de duur tot bijvoorbeeld een uur van nut zou zijn. Uit de literatuur is ons geen ander onderzoek bekend waarbij het onderzoek gericht was op de bestudering van de variabiliteit bij patienten met hypertensie die medicamenteus behandeld werden.

Wel bestond reeds de indruk dat het patroon van fluctuaties van de bloeddruk gedurende een etmaal onder invloed van behandeling (met methyldopa plus cyclopenthiazide) bij bedlegerige patienten gelijk was gebleven



(Bock en Kreuzenbeck, 1965).

Bij de discussie over de voordelen van een zittingsduur van een uur of een half uur boven de "casual" (willekeurige) gemeten bloeddrukwaarde zijn de volgende argumenten gangbaar:

- a. De patient zou bij de aanvang van de zitting in een min of meer geëmotioneerde toestand verkeren, waardoor zijn bloeddruk tijdelijk verhoogd zou zijn. Na een half uur of na een uur zou de patient zozeer tot rust zijn gekomen, dat de bloeddruk dan naar een stabiel (lees basaal) niveau gezakt zou zijn. Dit stabiele niveau wordt dan geacht de "werkelijke" bloeddruk van de patient beter te representeren dan het verhoogde niveau bij de aanvang van de zitting;
- b. Door de veronderstelde geëmotioneerdheid van de patient bij de aanvang van de zitting zouden de uitkomsten van de bloeddrukbepalingen, op dat moment aan hem/haar verricht, aan grotere korte-termijnfluctuaties onderhevig zijn, dus minder betrouwbaar zijn dan de uitkomsten van bloeddrukbepalingen die na een half uur of na een uur worden verricht;
- c. Hoe langer men een zitting laat duren, hoe meer waarnemingsuitkomsten men verkrijgt. Door van deze waarnemingsuitkomsten het gemiddelde te nemen, krijgt men een schatting van het gemiddelde niveau van de bloeddruk van die patient met een relatief grote betrouwbaarheid.

#### 4.2. DE MEETDUUR IN HET EIGEN ONDERZOEK

Iedere meting werd in duplo uitgevoerd binnen een tijdsbestek van 3 minuten. Op deze manier werden per meting aan de linker arm twee waarden voor de systolische bloeddruk, twee waarden voor de diastolische bloeddruk (fase IV) en twee waarden voor de diastolische bloeddruk (fase V) verkregen. Bij iedere patient werd de meting direct na binnenkomst in liggende houding uitgevoerd. De patient werd vervolgens alleen gelaten in de onderzoeksruimte. Binnen het tijdsbestek van één uur werd vervolgens de meting eenmaal na een half uur in liggende houding en aan het einde van het uur in respectievelijk liggende, staande en zittende houding herhaald. Zo werd aan de linker arm in één uur een serie van 5 paarsgewijze waarnemingen van telkens systolisch, diastolisch IV en diastolisch V verkregen.

| liggende | liggende          | liggende<br>staande<br>zittende |
|----------|-------------------|---------------------------------|
| 0 uur    | $\frac{1}{2}$ uur | 1 uur                           |

Tijdens de metingen aan de linker arm werd door de onderzoeker zo min mogelijk met de patient geconverseerd. Gedurende het gehele uur werd aan de rechter arm de bloeddruk met tussenpozen van 4 minuten automatisch gemeten en de uitkomsten werden door een schrijver op een papierstrook geregistreerd.

De patienten kwamen wekelijks op een vast uur van de dag terug. In het kader van het geneesmiddelenonderzoek werd voor ieder van 30 patienten de minimale dosis methyldopa bepaald, waarmee naar het inzicht van de onderzoeker een effectieve bloeddrukverlaging kon worden verkregen (fig. 4.1). Niet altijd werd de nagestreefde bloeddruk bereikt. In sommige gevallen stond de graad van intensiteit van de bijverschijnselen een verdere dosisverhoging in de weg. In andere gevallen nam het bloeddrukverlagende effect niet toe bij verhogen van de dosis.

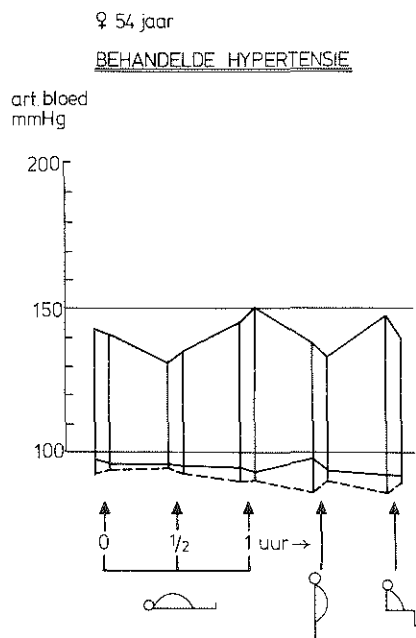
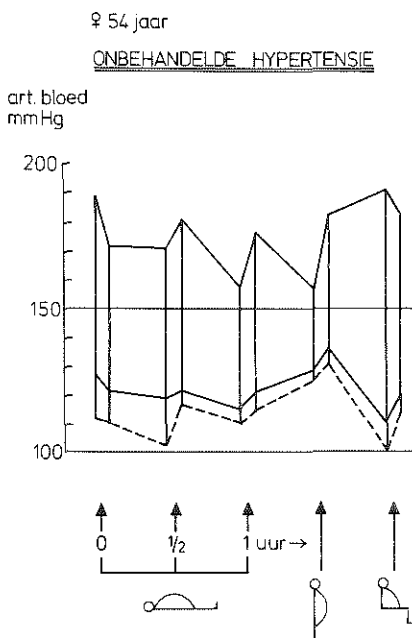


Fig. 4.1 Twee series meetwaarden in duplo bij een vrouw met respectievelijk onbehandelde en behandelde hypertensie.

Tien patiënten hebben gedurende het gehele onderzoek uitsluitend de linksdraaiende isomeer in de voor hen individueel vastgestelde optimale dosering gebruikt. Een van hen werd tevens behandeld met chloorhalidon

Het onderzoek besloeg een periode van 18 weken, zodat van deze groep in totaal 18 series van telkens 5 paarsgewijze waarnemingen voor de drie soorten bloeddruk (systolisch, diastolisch IV en diastolisch V) verkregen konden worden. Bij sommige patiënten ontbraken waarnemingen. De waarnemingsuitkomsten van 12 weken zijn genomen voor de bewerking.

De toewijzing kwam aselekt en dubbelblind tot stand, zodat eerst na afloop van het klinisch geneesmiddelenonderzoek bekend werd wie van de 30 patiënten tot deze groep behoorden.

De groep bleek te bestaan uit zeven vrouwen en drie mannen. De methyl dopa-dosering bedroeg bij deze patiënten (tabel 4.1):

Tabel 4.1

| dagdos<br>methyl dopa | aantal<br>patiënten | chloorhalidon<br>2 maal/week 100 mg | pat.nr.        | gemeten door<br>onderzoeker |
|-----------------------|---------------------|-------------------------------------|----------------|-----------------------------|
| 500 mg                | 1                   | -                                   | 2              | A (+B)                      |
| 750 mg                | 2                   | -                                   | 9+5            | B, B(+A)                    |
| 1000 mg               | 1                   | -                                   | 19             | C                           |
| 1250 mg               | 1                   | -                                   | 23             | C                           |
| 1500 mg               | 1                   | -                                   | 11             | B                           |
| 1750 mg               | 1                   | -                                   | 25             | C                           |
| 2000 mg               | 3                   | 1                                   | 15, 17,<br>103 | B, C en B                   |

Bij iedere patiënt werden de metingen zoveel mogelijk door één onderzoeker verricht. Omdat onderzoekers sterk van elkaar kunnen verschillen bij het beoordelen van de Korotkovtonen en ook het reactievermogen per onderzoeker verschillen kan, werden de onderzoekers A met B en C met B vergeleken door het meten, kort na elkaar, van de bloeddrukken bij eenzelfde patiënt.

De indruk was, dat de duplo-metwaarden van de onderzoekers A, B en C zo weinig van elkaar verschilden, dat er geen reden was om ernstige bepalingfouten ten gevolge van bijvoorbeeld vermindering in gehoor-scherpte, geestelijke concentratie en reactiesnelheid, en de interpretatie van de geluiden aan te nemen.

#### 4.3. INLEIDING TOT DE ANALYSE VAN DE EIGEN WAARNEMINGSUITKOMSTEN

Van de variabiliteit van de bloeddruk per patient en tussen de patienten kan men reeds een indruk krijgen door de spreidingsbreedten van de willekeurige en basale meetwaarden van 10 patienten in een periode van 18 weken te beschouwen zoals weergegeven in fig. 4.2. en fig. 4.3. Het valt op dat de meetwaarden zich groeperen rondom een eigen, voor het individu (ten gevolge van behandeling) karakteristiek gemiddelde.

Voor de bewerking zijn alleen de uitkomsten van 12 weken genomen (zie paragraaf 4.2).

Als model voor de bewerking is genomen de methode van Armitage en Rose (1966:I). Zij bestudeerden de variabiliteit van de willekeurig gemeten bloeddruk en zijn componenten bij ambulante personen (geen patienten). Zij onderzochten in hoeverre door multiële bloeddrukmetingen de nauwkeurigheid van hun bepalingen kon worden bevorderd.

#### 4.4. SELECTIE VAN BETROUWBARE GEGEVENS

Wij maakten voor het bepalen van de fluctuaties alleen gebruik van de waarnemingsuitkomsten verkregen bij de patienten die gedurende het geneesmiddelenonderzoek steeds behandeld werden met de links-draaiende isomeer van alfa-methyl dopa.

Van de in liggende houding gemeten bloeddrukken waren 9 combinaties van soorten bloeddruk en tijdstip beschikbaar, te weten:

- 0 uur systolisch
- 0 uur diastolisch fase IV
- 0 uur diastolisch fase V
- $\frac{1}{2}$  uur systolisch
- $\frac{1}{2}$  uur diastolisch fase IV
- $\frac{1}{2}$  uur diastolisch fase V
- 1 uur systolisch
- 1 uur diastolisch fase IV
- 1 uur diastolisch fase V

Van deze 9 combinaties waren per patient 12 paarsgewijze verschillen voor bewerking beschikbaar. Allereerst bestudeerden wij de fluctuaties binnen een tijdsbestek waarin twee duplobepalingen werden verricht.

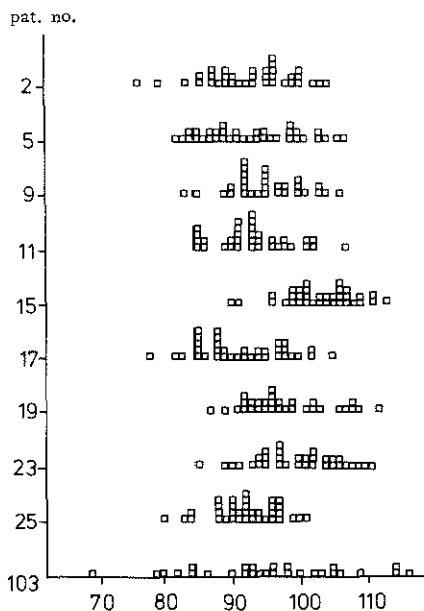
Er werden frequentieverdelingen gemaakt van alle verschillen tussen de uitkomsten van de eerste en de bijbehorende duplobepalingen van alle in liggende houding gemeten bloeddrukken.

Fig. 4. 4a toont het histogram van de relatieve frequentieverdeling van alle verschillen tussen de uitkomsten van de eerste en de bijbehorende tweede duplobepalingen van de systolische bloeddruk, verricht bij de aanvang van de zittingen, terwijl de patient lag. Het betreft hier dus een frequentieverdeling van 120 paarsgewijze verschillen, namelijk van elk van tien patienten twaalf verschillen. Dit histogram is goed vergelijkbaar met figuur 2a uit het artikel van Armitage, hoewel in deze figuur waarnemingen, verricht terwijl de patient zat, uitgezet zijn. Evenals bij dit histogram zien wij in figuur 4. 4a, dat zowel negatieve als positieve verschillen worden gevonden, maar dat de positieve verschillen in de meerderheid zijn. Met andere woorden: nu eens is de eerste uitkomst hoger dan de tweede, dan weer is de eerste uitkomst lager dan de tweede, maar de eerstgenoemde mogelijkheid wordt het vaakst gerealiseerd. Het gemiddelde verschil in ons materiaal bedraagt +2,6 mm, bij Armitage +3,1 mm. Het histogram uitgezet in figuur 4. 4a vertoont een redelijke mate van overeenkomst met het histogram, behorende bij een normale verdeling (een zogenaamde Gausse kromme). Wij vinden echter een duidelijke uitbijter groot -36 mm. (In de statistiek wordt onder een "uitbijter" verstaan een sporadisch voorkomende extreem hoge of lage waarde.) Ook dit is in overeenstemming met de bevindingen van Armitage: "one or two outlying values for replicate disagreements" bij persoon nr. 6 van Rose (bladzijde 329 regel 6 tot en met 8).

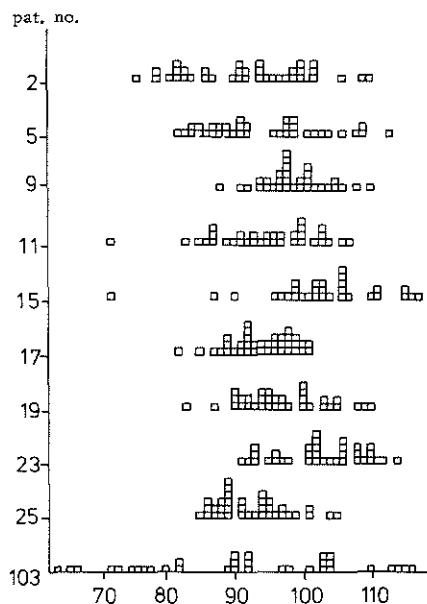
De figuren 4. 4b tot en met 4. 6c tonen de histogrammen van de relatieve frequentieverdelingen van de verschillen tussen de uitkomsten van de eerste en de bijbehorende tweede duplobepaling bij de overige acht combinaties van soorten bloeddruk (systolisch, diastolisch IV en diastolisch V) en tijdstip (0 uur,  $\frac{1}{2}$  uur, 1 uur). Aan deze figuren is het verschil tussen patienten niet te zien. De spreidingsbreedten van de verschillen per patient zijn voor twaalf verschillen tussen een eerste en tweede aflezing van een duplobepaling in tabel 4.2 weergegeven.

Uit de figuren kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

- In alle frequentieverdelingen komen zowel positieve als negatieve verschillen voor. Alleen bij systolisch 0 uur liggend zijn de positieve verschillen duidelijk in de meerderheid. Het gemiddelde verschil bij diastolisch IV is zelfs negatief (-1,2 mm), maar de zeven overige gemiddel-

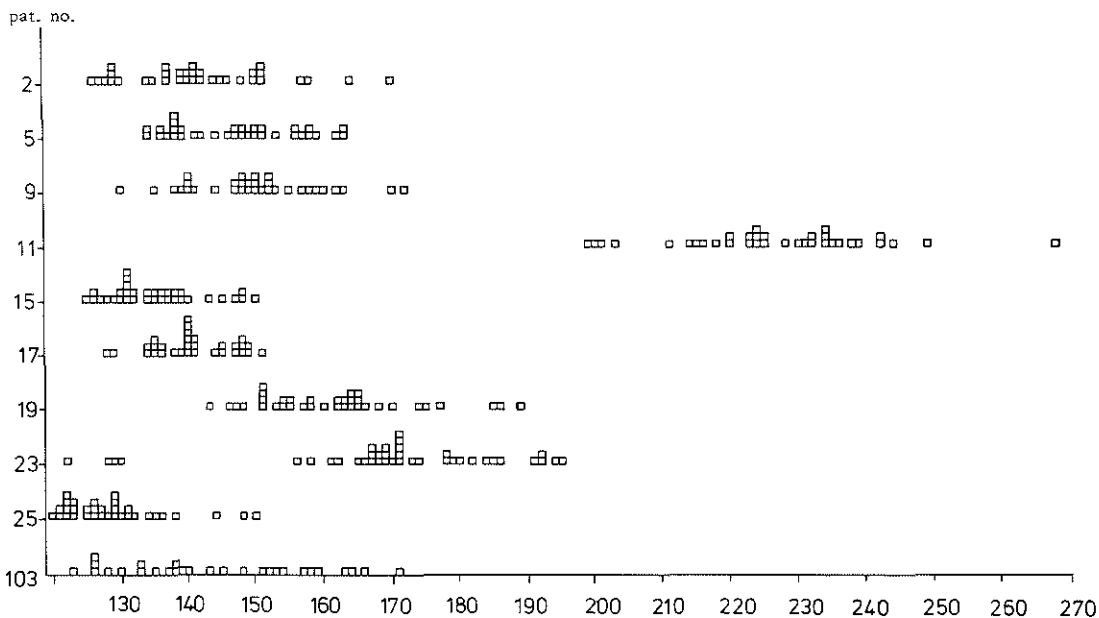


a Spreiding van de 0-uur meetwaarden in duplo gedurende 18 zittingen voor de diastolische bloeddruk fase V.

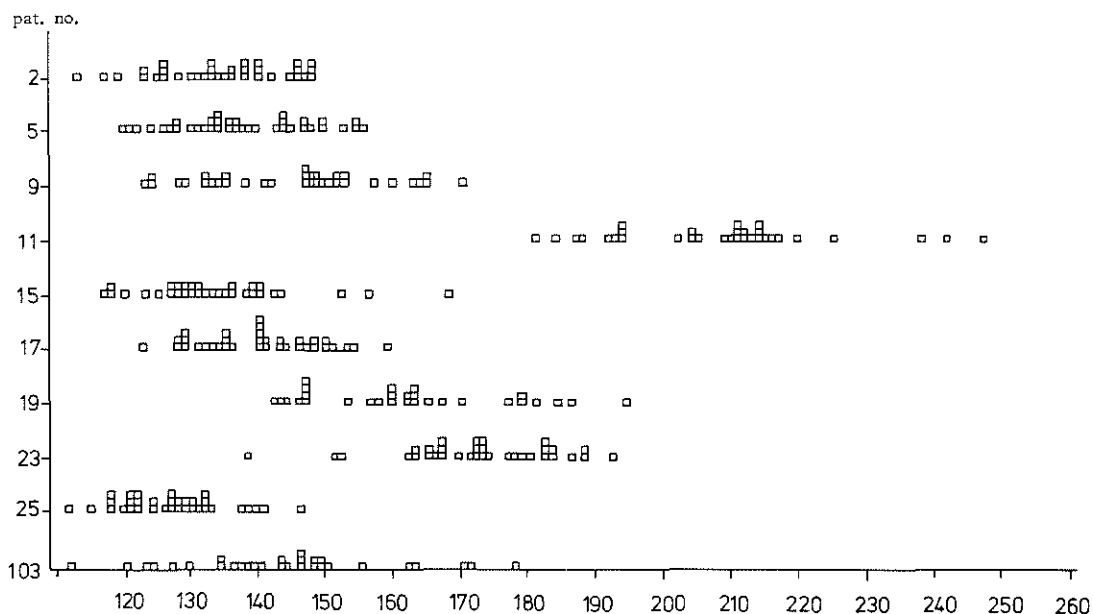


b Spreiding van de 1-uur meetwaarden in duplo gedurende 18 zittingen voor de diastolische bloeddruk fase V.

Fig. 4-2



a Spreiding van de 0-uur meetwaarden in duplo gedurende 18 zittingen voor de systolische bloeddruk.



b Spreiding van de 1-uur meetwaarden in duplo gedurende 18 zittingen voor de systolische bloeddruk.

Fig. 4-3

Tabel 4.2

Spreidingsbreedten van 12 verschillen tussen eerste en tweede aflezing  
van een duplobepaling.

| pat.<br>nr. | systolisch |                 |            | diastolisch IV |                 |            | diastolisch V |                 |            |
|-------------|------------|-----------------|------------|----------------|-----------------|------------|---------------|-----------------|------------|
|             | 0 u        | $\frac{1}{2}$ u | 1 u        | 0 u            | $\frac{1}{2}$ u | 1 u        | 0 u           | $\frac{1}{2}$ u | 1 u        |
| 2           | 18         | 6               | 6          | 23<br>(10)     | 9               | 9          | 10            | 7               | 9          |
| 5           | 14         | 6               | 10         | 4              | 4               | 6          | 5             | 7               | 6          |
| 9           | 12         | 10              | 10         | 8              | 8               | 33<br>( 6) | 10            | 6               | 8          |
| 11          | 36<br>(19) | 22              | 19         | 10             | 8               | 10         | 9             | 7               | 16         |
| 15          | 8          | 16              | 33<br>( 7) | 26<br>(14)     | 13              | 9          | 28<br>(13)    | 12              | 9          |
| 17          | 12         | 12              | 13         | 12             | 10              | 10         | 9             | 10              | 6          |
| 19          | 10         | 11              | 8          | 4              | 4               | 12         | 5             | 5               | 12         |
| 23          | 9          | 19              | 16         | 8              | 11              | 10         | 6             | 11              | 11         |
| 25          | 22         | 15              | 14         | 9              | 12              | 8          | 6             | 12              | 9          |
| 103         | 11         | 10              | 15         | 17             | 12              | 7          | 9             | 19              | 24<br>(12) |

( ) Spreidingsbreedte na weglating van de uitbijters.

- de verschillen zijn in absolute waarde kleiner dan 1 mm (zie tabel 4.3).
- b. Niet alleen bij systolisch 0 uur liggend, maar ook bij andere combinaties komen uitbijters voor, namelijk bij 0 uur liggend en 1 uur liggend bij zowel systolisch als bij diastolisch IV en diastolisch V. In totaal zijn het er zeven. De paren onderling sterk verschillende duplo-uitkomsten waren van verschillende patiënten afkomstig. Wij hebben elk paar onderling sterk verschillende duplo-uitkomsten beschouwd tegen de achtergrond van de overige waarnemingsuitkomsten van de patient van wie het paar afkomstig was. In sommige gevallen veroorzaakte de eerste van beide duplowaarnemingen het grote verschil, in andere gevallen echter het



Tabel 4.3

De gemiddelde verschillen bij de 12 paarsgewijze waarnemingen per houding-tijdstip per patient.

| patient<br>nummer    | systolisch |                   |       | diastolisch IV |                   |       | diastolisch V |                   |       |
|----------------------|------------|-------------------|-------|----------------|-------------------|-------|---------------|-------------------|-------|
|                      | 0 uur      | $\frac{1}{2}$ uur | 1 uur | 0 uur          | $\frac{1}{2}$ uur | 1 uur | 0 uur         | $\frac{1}{2}$ uur | 1 uur |
| 2                    | 6,42       | -0,18             | -0,84 | 1,45           | -1,45             | -1,64 | 0,92          | -0,55             | -1,50 |
| 5                    | 3,33       | 0,00              | 0,25  | -0,50          | -0,25             | -1,00 | -1,00         | -0,33             | -0,92 |
| 9                    | 7,27       | -0,64             | 1,08  | 3,67           | 0,17              | 1,73  | 3,00          | 0,73              | 2,58  |
| 11                   | 4,27       | -4,55             | -1,42 | 0,83           | 0,08              | 1,83  | -1,00         | 1,17              | 4,42  |
| 15                   | 1,55       | -2,55             | 0,45  | 1,00           | -2,00             | -1,25 | -3,27         | -1,09             | -0,92 |
| 17                   | 1,42       | 5,42              | -2,25 | 0,58           | 0,25              | -1,58 | 0,58          | 0,58              | -0,92 |
| 19                   | 1,92       | 1,75              | 1,33  | -0,08          | -1,00             | -2,78 | -0,58         | -0,92             | -1,67 |
| 23                   | 1,67       | -2,25             | 4,17  | 0,75           | -2,83             | 3,33  | 0,75          | -1,92             | 3,00  |
| 25                   | 0,50       | -1,67             | 0,25  | -1,17          | -3,50             | -3,00 | -0,83         | -3,42             | -2,50 |
| 103                  | 1,25       | 1,58              | 1,00  | 1,67           | -1,50             | -1,00 | 1,67          | -0,17             | 2,25  |
| gemiddeld:<br>(n=10) | +3,0       | -0,3              | +0,4  | +0,8           | -1,2              | -0,5  | 0,0           | -0,6              | +0,4  |

tweede. Ook in het waarnemingsmateriaal van Rose en Armitage komen paren onderling sterk verschillende duplo-uitkomsten voor. De zeven uitbijtersparen zijn bij de verdere bewerking buiten beschouwing gelaten, omdat anders een van de veronderstellingen die gemaakt moesten worden bij de toepassing van variantie-analyses te veel geweld wordt aangedaan (met name het feit, dat in alle te analyseren series de variantie gelijk moet zijn).

- c. De frequentieverdelingen van systolisch  $\frac{1}{2}$  uur liggend en van systolisch 1 uur liggend hebben geen duidelijk kleinere spreiding dan de frequentieverdeling van systolisch 0 uur liggend. Deze opmerking geldt ook voor diastolische bloeddruk IV en de diastolische bloeddruk V.

De histogrammen 4.4 tot en met 4.6 zijn in de eerste plaats besproken om te kunnen wijzen op het voorkomen van uitbijters in uitkomsten van bloeddrukbepalingen, zelfs (of juist?) indien deze verricht zijn met de bloeddrukmeter van Rose. De conclusies onder de punten b en c zijn echter tevens van belang om te beoordelen of het verantwoord is de zittingsduur te beperken tot een uur of een half uur. Een belangrijk argument voor een langere zittingsduur kan zoals reeds gezegd is, zijn dat de bloeddruk bij een liggende patient na zekere tijd een stabiele waarde bereikt. In zo'n

geval zou men van twee duplobepalingen die na deze tijd verricht worden mogen verwachten, dat hun uitkomsten elk ongeveer gelijk zijn aan de stabiele waarde, en mogelijk ook aan elkaar. Uit de figuren 4.4c, 4.5c en 4.6c blijkt duidelijk dat dit niet zo is en dat er incidenteel zelfs sterk verschillende paren voorkomen. De bloeddruk zelf bereikt misschien wel een stabiele (lees basale) waarde, de bloeddrukuitkomsten zeker niet.

Een minder extreme veronderstelling die, indien ze juist werd bevonden, ook nog een argument zou zijn voor een lange zittingsduur is dat de uitkomsten van de bloeddrukmetingen, die bij de aanvang van de zitting worden verricht, aan grotere fluctuaties onderhevig zijn dan de uitkomsten van bloeddrukmetingen die een half uur of een uur na de aanvang worden verricht. Indien dit zo zou zijn, dan zou ook het verschil tussen de eerste en de tweede duplo-uitkomst van twee duplobepalingen die bij de aanvang van de zitting worden verricht, aan grotere toevalsfluctuaties onderhevig zijn dan het verschil tussen de eerste en de tweede duplo-uitkomst van twee duplobepalingen die een half uur of een uur na de aanvang worden verricht.

Uit figuur 4.4a tot en met 4.6c blijkt echter dat dit niet juist is. De standaardafwijkingen behorende tot de negen frequentieverdelingen die in figuur 4.4a tot en met 4.6c in beeld zijn gebracht, bedroegen (na weglating van de uitbijters):

|                   | systolisch | diastolisch IV | diastolisch V |
|-------------------|------------|----------------|---------------|
| 0 uur             | 6,5 mm     | 5,0 mm         | 5,1 mm        |
| $\frac{1}{2}$ uur | 7,2 mm     | 4,5 mm         | 4,8 mm        |
| 1 uur             | 6,4 mm     | 5,1 mm         | 4,9 mm        |

Er kan dus geconcludeerd worden dat aan de hand van ons waarnemingsmateriaal niet is aangetoond dat de uitkomsten van bloeddrukbepalingen, die na een half uur of na een uur verricht worden, aan minder grote fluctuaties onderhevig zouden zijn dan de uitkomsten van bloeddrukbepalingen die bij de aanvang worden verricht.

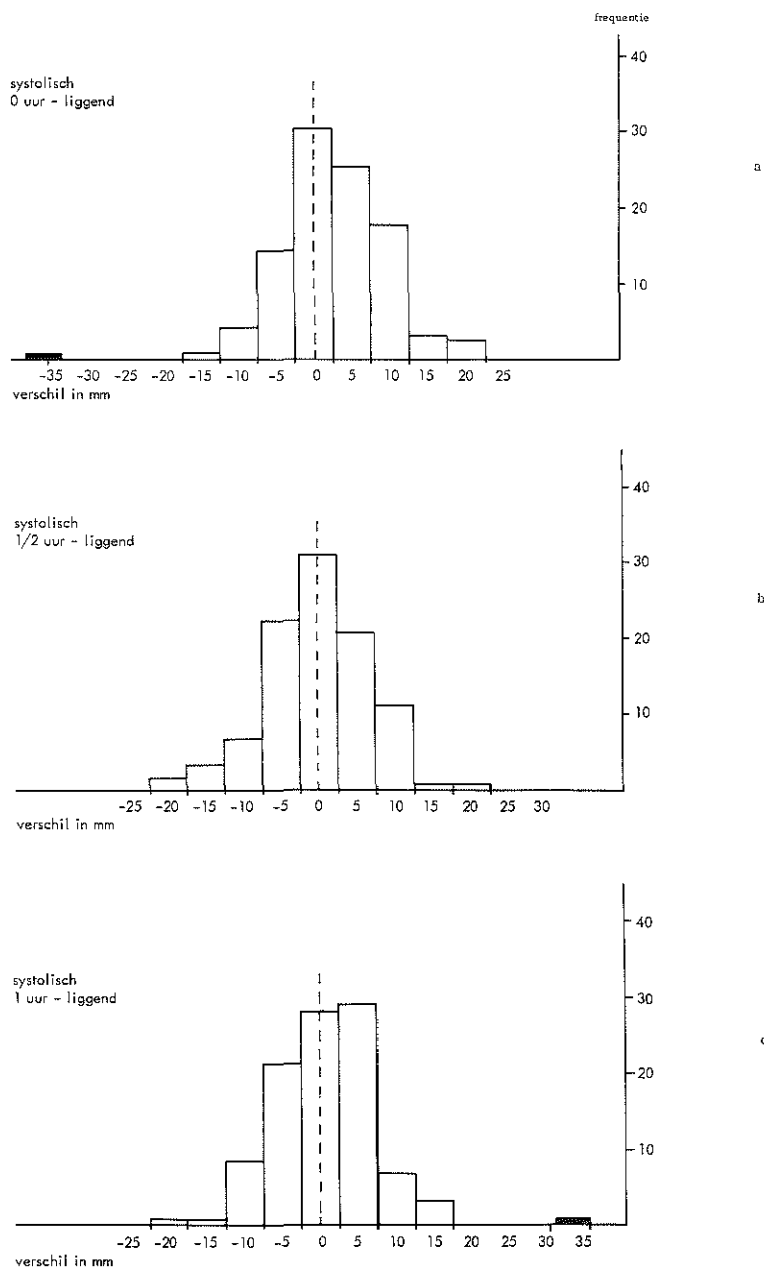
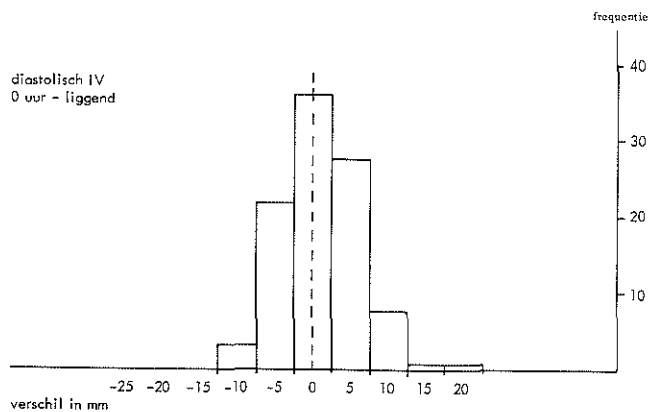
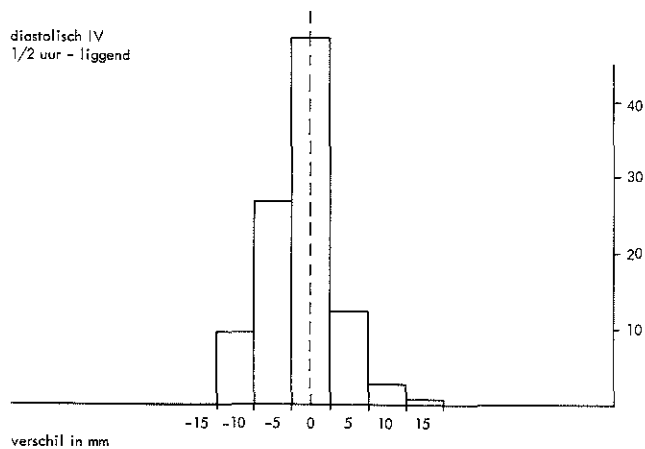


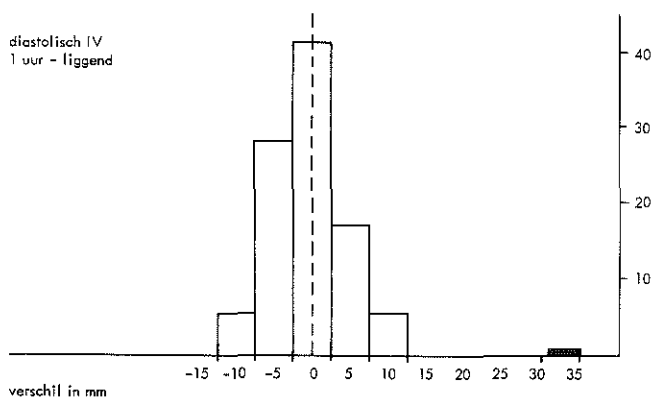
Fig. 4-4 Relatieve frequentieverdeling van de verschillen tussen de uitkomsten van de eerste duplo-bepalingen en de uitkomsten van de bijbehorende tweede duplo-bepalingen.



a

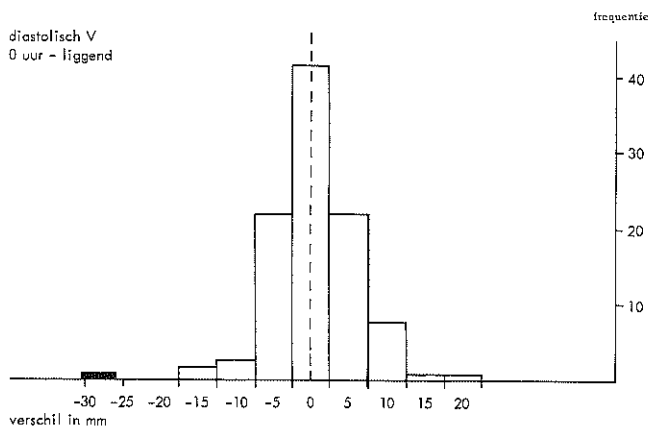


b

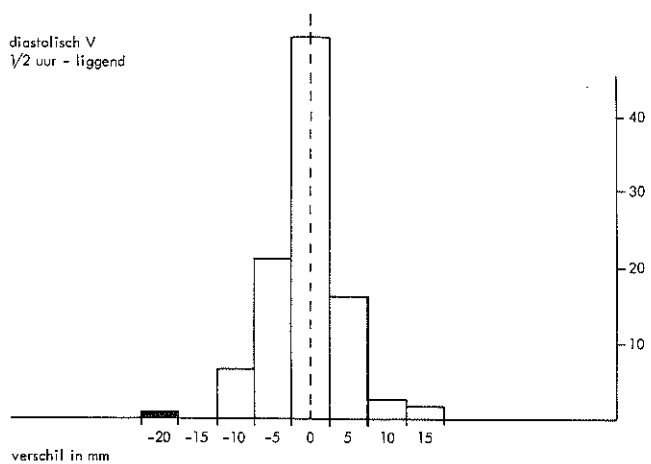


c

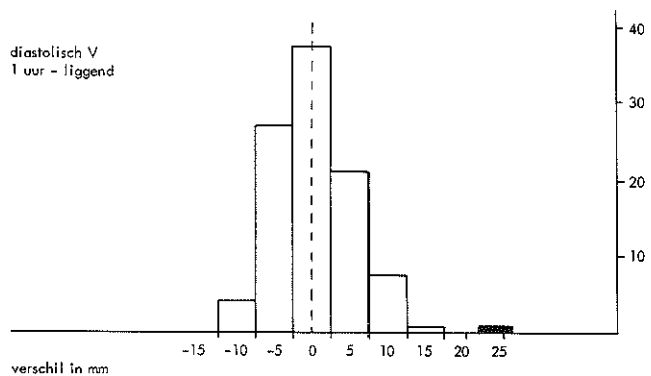
Fig. 4-5 Relatieve frequentieverdeling van de verschillen tussen de uitkomsten van de eerste duplo-bepalingen en de uitkomsten van de bijbehorende tweede duplo-bepalingen.



a



b



c

Fig. 4-6 Relatieve frequentieverdeling van de verschillen tussen de uitkomsten van de eerste duplo-bepalingen en de uitkomsten van de bijbehorende tweede duplo-bepalingen.

#### 4.5. SAMENVATTING

In dit hoofdstuk wordt het belang aangegeven de variabiliteit te onderzoeken van de bloeddruk bij patienten die wegens pathologisch verhoogde bloeddruk met farmaca worden behandeld. Beschreven wordt hoe de metingen in het onderzoek werden uitgevoerd. Aan de hand van een aantal discussiepunten wordt een eerste analyse van de eigen waarnemingsuitkomsten gepresenteerd. Na selectie van betrouwbare gegevens blijkt dat niet is aangetoond dat de uitkomsten van bloeddrukbepalingen die na een half uur of na een uur verricht worden aan minder grote fluctuaties onderhevig zouden zijn dan de uitkomsten van de bloeddrukbepalingen die bij de aanvang worden verricht.

#### 4.6. LITERATUUR

- ARMITAGE, P., ROSE, G.A.: The variability of measurements of casual blood pressure I. A laboratory study Clin. Sci. 1966, 30, 322.
- ARMITAGE, P., FOX, W., ROSE, G.A., TINKER, C.M.: The variability of measurements of casual blood pressure II. Survey experience, Clin. Sci. 1966, 30, 337.
- DUNNE, F.J.: Variation of blood-pressure in untreated hypertensive outpatients, Lancet 1969, 1, 391.
- SHAPIRO, A.P.: Consideration of multiple variables in Evaluation of Hypotensive Drugs, J. A. M. A. 1956, 160, 30.
- VARADY, S., MAXWELL, M.D.: Assessment of Statistically significant changes in Diastolic Blood Pressures. J. A. M. A. 1972, 221, 365.

## HOOFDSTUK 5

### STATISTISCHE ANALYSE VAN DE EIGEN WAARNEMINGSUITKOMSTEN

#### 5.1. INLEIDING

Het is gewenst de grootte van de fluctuaties waaraan de bloeddruk in de loop van een zitting, maar ook in de loop van de 12 zittingen onderhevig is, op een of andere manier door getallen te representeren. In een poging daartoe zijn een aantal variantie-analyses uitgevoerd die in het navolgende worden besproken. Voorbeelden van de uitgevoerde analyses worden gegeven in de bijlagen van dit proefschrift.

#### 5.2. DE VARIANTIECOMPONENT TUSSEN ZITTINGEN EN DE VARIANTIECOMPONENT VOOR DE KORTE-TERMIJN-FLUCTUATIES

Per soort bloeddruk, per patient en apart voor 0 uur liggend,  $\frac{1}{2}$  uur liggend en 1 uur liggend is een variantie-analyse met twee criteria uitgevoerd, te weten zitting en duplobepaling. Het criterium duplobepaling is als een "fixed effect" behandeld, het criterium zitting als een "random effect". Dit zijn dus in totaal 90 variantie-analyses. Per variantie-analyse is de variantiecomponent "tussen zittingen" en de restvariantie berekend. De restvariantie is een maat voor de grootte van de fluctuaties van de soort bloeddruk in kwestie binnen het tijdsbestek van een bepaling in duplo, althans bij de betrokken patient en het tijdstip in kwestie.

De dertig berekende restvarianties zijn per soort bloeddruk met elkaar vergeleken. Er bleek het volgende:

- a. Als per patient en per soort bloeddruk met de toets van Hartley nagegaan wordt of de 3 berekende restvarianties van resp. 0 uur liggend,  $\frac{1}{2}$  uur liggend en 1 uur liggend aan elkaar gelijk zijn, dan blijkt, dat in

één geval de gestelde hypothese op het 5%-niveau moet worden verworpen. Er blijkt ook geen enkele gemeenschappelijke trend in de drietallen restvarianties aanwezig te zijn, bijvoorbeeld in die zin, dat bij bijna elk van de drietallen restvarianties die van 0 uur liggend groter is dan die van  $\frac{1}{2}$  uur liggend en van die van 1 uur liggend. Uit dit waarnemingsmateriaal blijkt dus dat bij de aanvang van een zitting de variabiliteit niet groter is dan een half uur of een uur na de aanvang van de zitting.

- b. Als per tijdstip en per soort bloeddruk, met behulp van de toets van Bartlett, nagegaan wordt of de 10 berekende restvarianties van de tien verschillende patienten gelijk zijn, dan blijkt de gestelde hypothese op het 5%-niveau verworpen te kunnen worden bij diastolisch IV 0 uur liggend en  $\frac{1}{2}$  uur liggend, en bij diastolisch V 0 uur liggend en  $\frac{1}{2}$  uur liggend.

Bij de vijf overige combinaties van soorten bloeddruk en tijdstip blijkt, dat men de hypothese op het 5%-niveau niet mag verwerpen. Het is dus niet verantwoord te veronderstellen dat de variantie in de uitkomsten van de diastolische bloeddruk IV en V tengevolge van de korte-termijn-fluctuaties bij alle tien patienten dezelfde is.

Bij vergelijken van de 30 berekende variantiecomponenten "tussen zittingen" blijkt, dat bij patient 103 deze variantiecomponenten veel groter (namelijk ongeveer een factor 10) te zijn dan bij de meeste andere patienten. De fluctuaties in de bloeddrukuitskomsten over een periode van 12 weken zijn dus niet bij alle patienten even groot.

In het volgende zal op dit verschijnsel nader worden ingegaan.

### 5.3. DE FLUCTUATIES BINNEN EEN PERIODE VAN 12 WEKEN

Van de grootte van de fluctuatie van een bepaald soort bloeddruk in de loop van 12 weken bij een bepaalde patient, kan men een indruk krijgen door de grafieken te beschouwen (zie appendix). Het valt daar onder meer op, dat de bloeddruk van patient 103 in de loop van de 12 weken sterker fluctueert dan de bloeddruk van bijvoorbeeld patient 11 of patient 25, welke soort bloeddruk men ook beschouwt. Dit feit is misschien op zichzelf al interessant, maar het heeft in elk geval als consequentie, dat het niet juist is per soort bloeddruk één variantie-analyse op het gezamenlijk waarnemingsmateriaal van alle patienten toe te passen met het doel per soort



bloeddruk één enkele schatting te verkrijgen van de grootte van de fluctuaties in de loop van 12 weken, zoals Armitage met het waarnemingsmateriaal van Rose wel heeft gedaan. Met één enkele schatting van de grootte van de fluctuaties ten gevolge van de variabiliteit tussen de twaalf zittingen wordt namelijk gesuggereerd, dat bij de populatie van patienten met hypertensie de fluctuatie van de bloeddruk in de loop van 12 weken bij alle patienten even groot is. Voor de onderzochte steekproef gaat dit in elk geval niet op. Armitage heeft, toen hij het waarnemingsmateriaal van Rose analyseerde, eveneens het verloop van de bloeddruk van afzonderlijke personen (echter geen patienten!) in de loop van de zittingen beschouwd. Hij beschrijft zijn bevindingen op bladzijde 329 onderste alinea, en op bladzijde 330. Bij beschouwing van figuren 3a en 3b op bladzijde 330 rijst het vermoeden dat Armitage ook nagegaan heeft, of kon worden verondersteld, dat per soort bloeddruk de fluctuatie in de loop van 20 zittingen bij alle 10 personen van eenzelfde grootte was; bevonden heeft, dat dit inderdaad kon worden verondersteld, en het toen niet nodig heeft gevonden deze bevinding expliciet te rapporteren. Het is gewenst, dat de grootte van de fluctuaties in een bepaalde soort bloeddruk tengevolge van de variabiliteit tussen de 12 zittingen bij één patient op een of andere manier door een getal wordt gerepresenteerd. De statistische methode die hiervoor werd toegepast op ons waarnemingsmateriaal vertoont een sterke overeenkomst met de manier waarop Armitage zijn "estimate of standard deviations between subjects" heeft berekend. De op ons waarnemingsmateriaal toegepaste methode wordt in de volgende paragraaf nader toegelicht.

#### 5.4. DE BEPALING VAN VARIANTIECOMPONENTEN TUSSEN ZITTINGEN EN TIJDSTIPPEN EN VAN DE RESTVARIANTIES

Per patient en per soort bloeddruk is een variantie-analyse met 3 criteria (zitting, tijdstip en duplobepaling) uitgevoerd. De criteria tijdstip en duplobepaling zijn als een "fixed effect" behandeld, het criterium zitting als een "random effect". Dit zijn dus in totaal 30 variantie-analyses. Uit de resultaten van elk daarvan zijn de volgende variantiecomponenten berekend:

a. De variantiecomponent tussen zittingen, aangeduid door  $S_A^2$  en gelijk aan

$$\frac{MS_A - MS_{AB} - MS_{AC} + MS_{rest}}{6}$$

- b. De variantiecomponent van de interactie tussen zittingen en tijdstippen, aangeduid door  $S_{AB}^2$  en gelijk aan

$$\frac{MS_{AB} - MS_{rest}}{2}$$

- c. De restvariantiecomponent, aangeduid door  $S^2$  en gelijk aan  $MS_{rest}$ .

Hierbij is:

- $MS_A$  de gemiddelde kwadraatsom tussen zittingen,
- $MS_{AB}$  de gemiddelde kwadraatsom van de interactie tussen zittingen en tijdstippen,
- $MS_{AC}$  de gemiddelde kwadraatsom van de interactie tussen zittingen en duplobepalingen,
- $MS_{rest}$  de gemiddelde kwadraatsom van de rest.

De variantiecomponent van interactie tussen zittingen en duplobepalingen zijn niet berekend omdat  $MS_{AC}$  alleen bij patient 5 op het 5%-niveau significant van  $MS_{rest}$  verschilde.

De uitkomsten van de berekeningen zijn weergegeven in tabel 5.1.

De betekenis die aan de grootheden  $S_A^2$ ,  $S_{AB}^2$  en  $S^2$  kan worden toegerekend is de volgende:

- a.  $S_A^2$  is een maat voor de grootte van dat gedeelte van de variabiliteit tussen zittingen, dat niet verklaard kan worden uit de variabiliteit die binnen een zitting van een uur reeds optreedt.
- b.  $S_{AB}^2$  is een maat voor dat gedeelte van de variabiliteit binnen een zitting van een uur, dat niet verklaard kan worden uit de variabiliteit die in het tijdsbestek, waarin twee duplowaarnemingen worden verricht, reeds optreedt.
- c.  $S^2$  is een maat voor de variabiliteit, die in het tijdsbestek waarin twee duplowaarnemingen worden verricht, optreedt.

De resultaten van de berekende waarden voor  $S_A^2$ ,  $S_{AB}^2$  en  $S^2$  worden in het navolgende besproken.

De berekende waarde voor  $S^2$ :

De 10 berekende waarden voor de systolische bloeddruk verschillen niet significant van elkaar op het 5% niveau bij toetsing met behulp van de Bartlett-toets; de 10 berekende waarden voor diastolisch IV echter wel, en

Tabel 5.1

De berekende variantiecomponenten.

| patient<br>nr. | bloeddruk                 | variantiecomponent |            |       |
|----------------|---------------------------|--------------------|------------|-------|
|                |                           | $S_A^2$            | $S_{AB}^2$ | $S^2$ |
| 2              | systolische bloeddruk     | 46.27              | 22.65      | 14.11 |
|                | diastolische bloeddruk IV | 32.54              | 7.62       | 12.89 |
|                | diastolische bloeddruk V  | 27.06              | 17.66      | 7.32  |
| 5              | systolische bloeddruk     | 90.97              | 0.42       | 8.71  |
|                | diastolische bloeddruk IV | 54.36              | 3.47       | 2.54  |
|                | diastolische bloeddruk V  | 52.96              | 2.33       | 2.46  |
| 9              | systolische bloeddruk     | 42.54              | 26.09      | 13.31 |
|                | diastolische bloeddruk IV | 8.78               | 3.32       | 7.52  |
|                | diastolische bloeddruk V  | 10.41              | 1.09       | 8.98  |
| 11             | systolische bloeddruk     | 3.47               | 33.63      | 27.44 |
|                | diastolische bloeddruk IV | 4.47               | 3.92       | 10.94 |
|                | diastolische bloeddruk V  | -0.05              | 21.88      | 19.45 |
| 15             | systolische bloeddruk     | 22.08              | 21.59      | 12.51 |
|                | diastolische bloeddruk IV | 27.63              | 4.00       | 18.22 |
|                | diastolische bloeddruk V  | 24.52              | 0.83       | 21.37 |
| 17             | systolische bloeddruk     | 60.25              | 6.98       | 28.84 |
|                | diastolische bloeddruk IV | 26.59              | 1.19       | 18.71 |
|                | diastolische bloeddruk V  | 24.65              | 2.85       | 14.15 |
| 19             | systolische bloeddruk     | 158.54             | 5.89       | 13.21 |
|                | diastolische bloeddruk IV | 31.78              | 3.19       | 5.28  |
|                | diastolische bloeddruk V  | 27.46              | 2.68       | 6.07  |
| 23             | systolische bloeddruk     | 54.30              | 23.59      | 27.52 |
|                | diastolische bloeddruk IV | 15.11              | 6.48       | 13.16 |
|                | diastolische bloeddruk V  | 16.70              | 3.38       | 14.45 |
| 25             | systolische bloeddruk     | 18.83              | 9.69       | 31.01 |
|                | diastolische bloeddruk IV | 12.75              | 6.53       | 11.62 |
|                | diastolische bloeddruk V  | 10.16              | 7.43       | 9.88  |
| 103            | systolische bloeddruk     | 164.48             | 55.11      | 21.86 |
|                | diastolische bloeddruk IV | 117.96             | 26.98      | 13.59 |
|                | diastolische bloeddruk V  | 162.33             | 14.16      | 12.06 |

Legenda:

 $S_A^2$  = de variantiecomponent tussen zittingen, $S_{AB}^2$  = de variantiecomponent van de interactie tussen zittingen en tijdstippen, $S^2$  = de restvariantiecomponent.

de zittingen verreweg de grootste bron van variabiliteit in hun bloeddruk-uitkomsten is. Als men de zittingsduur verlengt, maar het aantal zittingen gelijk laat, krijgt men slechts een geringe vergroting van de precisie waarmee het gemiddelde niveau van de bloeddruk van de patient gemeten kan worden.

Deze passage kan ook als volgt worden geformuleerd: als bij een patient de werkelijke waarde voor de variantiecomponent tussen zittingen, de variantiecomponent van de interactie tussen zittingen en tijdstippen en de restvariantie respectievelijk  $\sigma_A^2$ ,  $\sigma_{AB}^2$ , en  $\sigma^2$  bedragen, en er worden aan de patient tijdens  $n_1$  zittingen telkens  $n_2$  paren duplowaarnemingen verricht, dan is de variantie van het gemiddelde van deze  $n_1 \times n_2 \times 2$  waarnemingsuitkomsten gelijk aan

$$\frac{\sigma_A^2}{n_1} + \frac{\sigma_{AB}^2}{n_1 n_2} + \frac{\sigma^2}{2n_1 n_2}$$

Als nu  $n_1$  gelijk blijft maar  $n_2$  groter wordt gemaakt, worden weliswaar de laatste twee termen kleiner, maar blijft de eerste term gelijk in waarde; en deze is juist bij de meeste van de patienten de grootste van de drie.

B. Indien men zich de vraag stelt gedurende hoeveel zittingen moet worden gemeten, opdat het gemiddelde niveau van de bloeddruk van een patient in een bepaalde periode met een bepaalde nauwkeurigheid kan worden geschat, kan deze vraag pas worden beantwoord als naast de gewenste nauwkeurigheid ook een schatting  $S_A^2$  voor die patient bekend is. De grootte  $S_A^2$  is van patient tot patient verschillend en kan dus pas bekend zijn als al gedurende een aantal zittingen aan die patient bloeddrukmetingen zijn verricht. Het is dus niet mogelijk vooraf een uitspraak te doen over het benodigd aantal zittingen.

Deze conclusie is onbevredigend. Het doel van het bewerken van ons getallenmateriaal was immers juist wél een uitspraak te doen over de verwachtingswaarde in een bepaalde behandelingsperiode.

De grootheden aan de hand waarvan men een uitspraak kan doen wat betreft de verwachtingswaarde zijn het gemiddelde en de standaardafwijking. We willen de variantie van de schatting zo klein mogelijk houden. De schatting is het gemiddelde, en de variantie van het gemiddelde is  $\frac{\sigma^2}{n}$ , waarbij

$\sigma^2$  gelijk is aan de variantie van de enkele waarneming en  $n$  het aantal waarnemingen. Wordt  $n$  groot, dan is de variantie klein.

De variantie van het gemiddelde van de waarnemingsuitkomsten van  $n_1$  zittingen, gedurende welke telkens op  $n_2$  tijdstippen 2 aflezingen zijn gedaan, is

$$\frac{\sigma_A^2}{n_1} + \frac{\sigma_{AB}^2}{n_1 n_2} + \frac{\sigma^2}{2n_1 n_2}$$

en de standaardafwijking van dit gemiddelde is

$$\sqrt{\frac{\sigma_A^2}{n_1} + \frac{\sigma_{AB}^2}{n_1 n_2} + \frac{\sigma^2}{2n_1 n_2}}$$

Nu zou men voor de coëfficiënten  $\sigma_A^2$ ,  $\sigma_{AB}^2$  en  $\sigma^2$  een speciale schatting kunnen maken op grond van de waarden van  $S_A^2$ ,  $S_{AB}^2$  en  $S^2$  die voor tien patienten werden berekend. Deze schattingen worden verkregen door de mediaanwaarden te nemen van de in tabel 5.1 vermelde berekende variantiecomponenten. (zie tabel 5.2).

Tabel 5.2

| Mediaanwaarden. |                |                 |            |
|-----------------|----------------|-----------------|------------|
| type bloeddruk  | Mediaanwaarden |                 |            |
|                 | voor $S_A^2$   | voor $S_{AB}^2$ | voor $S^2$ |
| systolisch      | 50,3           | 22,1            | 18,0       |
| diastolisch IV  | 27,1           | 4,0             | 12,3       |
| diastolisch V   | 24,6           | 3,1             | 11,0       |

Wij berekenen nu de variantie en de standaardafwijking door in de formules voor  $\sigma_A^2$ ,  $\sigma_{AB}^2$  en  $\sigma^2$  hun respectievelijke schattingen  $S_A^2$ ,  $S_{AB}^2$  en  $S^2$  te substitueren.

Voorbeeld: Voor de diastolische bloeddruk fase V.

Drie zittingen ( $n_1 = 3$ ) en 2 aflezingen op één tijdstip ( $n_2 = 1$ ).

De variantie is  $= \frac{24,6}{3} + \frac{3,1}{3} + \frac{11,0}{6} = 11,06$

Standaardafwijking  $= \sqrt{11,06} = 3,32$

Dit betekent dat bij 3 zittingen en één tijdstip (twee bepalingen), het 95% betrouwbaarheidsinterval voor de "ware" gemiddelde diastolische bloeddruk van de patient gelijk is aan: de gemiddelde waargenomen diastolische bloeddruk fase V  $\pm 1,96 \times 3,32 \times 1,96$ . De totale breedte van het betrouwbaarheidsinterval is dus:  $2 \times 1,96 \times 3,32 = 10,9$  mm.

Wil men dat de breedte van dit interval  $< 10$  mm wordt, dan moet de standaardafwijking kleiner worden, bijvoorbeeld 2,5. Dit kan worden bereikt door  $n_1$  te vergroten. Bij  $n_1 = 6$  wordt de standaardafwijking

$$\sqrt{\frac{24,6}{6} + \frac{3,1}{6} + \frac{11,0}{12}} = 2,35$$

Het 95% betrouwbaarheidsinterval voor de "ware" diastolische bloeddruk is weer de gemiddelde waargenomen bloeddruk  $\pm 1,96 \times 2,35 \times 1,96$ . De totale breedte van het betrouwbaarheidsinterval is nu 9,2 mm.

Anders gezegd: Men kan verwachten dat door het gemiddelde te nemen van 6 bloeddrukkuitkomsten verkregen aan één patient in 6 zittingen, waarin telkens één duplowaarneming werd verricht, de kans dat men met deze berekeningen verder dan 4,6 mm van het ware gemiddelde af zal zijn slechts 5% bedraagt.

## 5.6. SAMENVATTING

Dit hoofdstuk is gewijd aan statistische berekeningen en beschouwingen aan de hand van waarnemingsmateriaal van bloeddrukbeoordelingen bij 10 patienten. De vraag welk aantal bloeddrukbeoordelingen en welk aantal meetzittingen gedaan moet worden om een representatief beeld van de bloeddruk van één patient in een bepaalde behandelingsperiode te krijgen, kan niet zonder meer beantwoord worden. Zeker is dat de variabiliteit van bloeddrukbeoordelingen gedaan aan de aanvang van een meetzitting, niet verschilt met die welke na een half uur of een uur verricht worden. De variabiliteit tussen de meet-

zittingen is groot en bij de meeste patienten slechts zeer ten dele te verklaren uit de variabiliteit binnen de meetzittingen. Om het gemiddelde niveau van de bloeddruk van een patient zo nauwkeurig mogelijk te kunnen schatten is het daarom nodig om in meerdere (in beginsel zoveel mogelijke) aparte zittingen bloeddrukbepalingen aan de patient te verrichten. De mate van variabiliteit tussen de meetzittingen is weliswaar in statistische maat aan te geven ( $S_A^2$ ) maar hiervoor is per geval een groot aantal bloeddrukwaarnemingsuitkomsten vereist. De variabiliteit van de bloeddruk tussen personen met (medicamenteus behandelde) hypertensie is te groot dan dat generaliseerd kan worden. Over het verschil in waarde tussen het meten van een willekeurige ("casual") en een "basale" bloeddruk is in die zin een uitspraak te doen, dat vermoedelijk beter het aantal meetzittingen opgevoerd kan worden ten koste van de zittingsduur (respectievelijk het aantal metingen per zitting) dan omgekeerd. Het lijkt verantwoord deze uitspraak te laten gelden voor het merendeel van de personen uit de populatie van patienten met hypertensie.

Het lijkt dus niet geheel verantwoord op grond van de berekende variantiecomponenten bij 10 patienten een uitspraak te doen over het te wensen aantal zittingen op grond waarvan de bloeddruk van een willekeurige patient met een bepaalde nauwkeurigheid kan worden geschat. Desondanks hebben wij een speciale schatting gemaakt van de waarden van de variantiecomponenten die voor de meeste patienten met hypertensie zouden moeten gelden.

Door deze aanname te doen volgde uit berekeningen dat men bij een tevoren vastgestelde betrouwbaarheid van 95% de kans dat men door bij een patient het gemiddelde van in 6 zittingen verkregen waarnemingsuitkomsten van telkens twee aflezingen per zitting te nemen verder dan 4,6 mm (voor diastolisch V) van het ware gemiddelde verwijderd zal zijn, 5% bedraagt.

Bij een minder groot aantal zittingen zal men met een minder grote betrouwbaarheid genoeg moeten nemen.

## HOOFDSTUK 6

### ALFA-METHYLDOPA

#### 6.1. INLEIDING

Sinds de introductie van methyldopa als bloeddrukverlagend middel in 1960 (Oates et al.) is de bloeddrukverlagende werking door talloze onderzoeken bevestigd. Evenals de meeste andere tegenwoordig toegepaste bloeddrukverlagende stoffen vermindert het de activiteit van het perifere sympatische zenuwstelsel.

Door vermindering van de adrenergische impuls nemen het hartminuutvolume en de vasoconstrictie af. (Bij de meeste patienten met zogenoemde essentiële hypertensie is de perifere weerstand verhoogd en het hartminuutvolume normaal.)

Methyldopa geeft relatief minder daling van de glomerulusfiltratie en bloeddoorstroming van de nier dan de meeste andere antihypertensiva. Hiermee in overeenstemming is de constante vermindering van de vaatweerstand in de nier, ook bij langdurig voortgezette behandeling.

In ons land zijn de handelsvormen Aldomet<sup>R</sup>, Sembrina<sup>R</sup>, Mulfasin<sup>R</sup> en Hyperpax<sup>R</sup> verkrijgbaar. Aldomet en Sembrina bevatten de L-isomeer, Mulfasin en Hyperpax het racemisch mengsel.

#### 6.2. WERKINGSMECHANISME VAN METHYLDOPA (= L $\alpha$ Methyl D.O.P.A.)

Alle theorieën over het werkingsmechanisme van methyldopa gaan ervan uit dat uitsluitend de linksdraaiende stereoisomeer biologisch actief zou



zijn. Tot voor kort werd de invloed op het sympatisch zenuwstelsel zonder meer als een perifeer proces beschouwd.

## Theorieën

### a. enzymremming:

Methyldopa is de meest actieve remmende stof van het enzym dopadecarboxylase in het decarboxyleringsproces van dithydroxyphenylalanine (D.O.P.A.) (Sourkes, 1954). Methyldopa is ook in staat de decarboxylering van andere aminozuren zoals van 5-hydroxytryptofaan tot serotonine te remmen (Westermann, 1958). Onder invloed van methyldopa neemt de vorming van catecholaminen en andere aromatische aminen dus af. Deze waarneming leidde tot onderzoek naar een eventuele bloeddrukverlagende werking van methyldopa.

Inderdaad bleek zowel bij dieren in het experiment als bij de mens de pathologisch verhoogde bloeddruk te dalen na toediening van methyldopa (Oates et al., 1960). Omdat echter andere dopadecarboxylaseremmende stoffen geen bloeddrukverlagende werking bleken te bezitten, kon de hypothese, dat de bloeddrukverlagende werking uitsluitend veroorzaakt wordt door enzymremming, niet gehandhaafd blijven.

### b. "false transmitter" theorie (Carlsson en Lindquist, 1962; Day en Rand, 1963).

De postulering, dat methyldopa zou werken door de vorming van "false transmitters" berust op het idee dat metabolieten van methyldopa, die in de sympatische eindplaten zijn opgeslagen competitief zouden werken met noradrenaline. De door biotransformatie uit methyldopa gevormde methyldopamine en methylnoradrenaline zouden bij vrijkomen minder werkzaam zijn dan noradrenaline. Deze "false transmitter"-theorie is echter ook moeilijk te aanvaarden, vooral omdat bleek, dat alfamethylnoradrenaline veel minder afwijkt van het bloeddrukverhogende noradrenaline dan aanvankelijk werd aangenomen. (Toch is alfamethylnoradrenaline de actieve metaboliet van methyldopa want door blokkade van het enzym dopadecarboxylase wordt de bloeddrukverlagende werking van methyldopa opgeheven. In perifere weefsels neemt alfamethylnoradrenaline de plaats in van noradrenaline, molecuul voor molecuul. Na prikkeling van het sympathische zenuwstelsel komt het samen met noradrenaline vrij).

c. centrale werking:

Een centrale werking bleek reeds uit de bijverschijnselen, namelijk een sedatief effect bij de mens en bij dieren. Toedienen van een geringe hoeveelheid methyldopa in de arteria vertebralis had in het dierexperiment een bloeddrukverlagende werking, terwijl dezelfde dosis intraveneus niet effectief bleek te zijn (Henning en van Zwieten, 1968). Remming van dopa-decarboxylase in het centrale zenuwstelsel ging de werking van methyldopa tegen, maar bij remming van alleen perifeer dopadecarboxylase werd de werking van methyldopa niet tegengegaan (Henning, 1969).

Methyldopa is in het centrale zenuwstelsel alleen werkzaam na omzetting tot alfamethylnoradrenaline (Henning en Rubenson, 1971), dat vervolgens alfa-adrenergische receptoren kan stimuleren. Of alfamethylnoradrenaline op deze manier bloeddrukverlagend werkt is echter niet zeker.

d. rechtstreeks effect op de vaatwand:

De mogelijkheid, dat methyldopa een direct effect heeft op de vaatwand, is eveneens verondersteld (Mohammed et al., 1968).

Al met al is het werkingsmechanisme van alfamethyldopa nog niet opgehelderd.

### 6.3. KLINISCHE EFFECTIVITEIT VAN L- en D-ISOMEER

Systematisch klinisch onderzoek naar het verschil in effectiviteit tussen de beide isomeren werd nimmer uitgevoerd. Wel werden er aanwijzingen gevonden voor een verschil in effectiviteit bij de mens.

Gillespie et al. (1962) vergeleken de beide isomeren bij drie patienten. Van een van deze patienten werd door Sjoerdsma (1961) beschreven hoe voor eenzelfde bloeddrukdaling tweemaal zoveel rechtsdraaiende stereoisomeer nodig was als linksdraaiend. Later werd van andere zijde, eveneens op grond van nog al summier onderzoek, naar voren gebracht, dat er bij klinisch gebruik geen of weinig verschil tussen linksdraaiend en rechtsdraaiend stereoisomeer zou bestaan (Kirkendall en Wilson, 1962, Brest en Moyer 1962).

Omdat echter in een vroeg stadium van het onderzoek de indruk was verkregen dat bij gebruik van het racemisch mengsel eerder bijverschijnselen zoals koorts en depressie zouden optreden dan bij toepassing van de linksdraaiende isomeer, is er

al spoedig een voorkeur voor de L-vorm ontstaan. Deze voorkeur is nogal zwak gefundeerd, reden waarom twee groepen onderzoekers getracht hebben in klinische onderzoeksofstellingen het verschil van racemaat ten opzichte van de L-isomeer te kwantificeren. Een van hun overwegingen was dat het isoleren van de L-isomeer uit het racemaat een kostbare procedure is die de kostprijs van het medicament onevenredig hoog maakt. Krogsgaard (1966) vergeleek het racemaat met de linksdraaiende vorm bij 20 patienten met essentiële hypertensie gedurende 9 maanden en controleerde de patienten om de twee weken. Hij gaf een getitreerde dosis, maximaal 2 gram per dag. De helft van de twintig patienten begon met DL, de andere met L. De effectiviteit van het racemaat was bij 11 patienten gelijk aan die van de linksdraaiende isomeer, bij twee patienten was het racemaat effectiever dan de linksdraaiende isomeer, en bij 7 patienten was de linksdraaiende isomeer effectiever dan het racemaat. De frequentie en graad van intensiteit van de bijverschijnselen verschilden niet in de beide onderzoeksperioden. De conclusie van deze auteur is, dat beide preparaten klinisch bruikbaar zijn. Het ene preparaat is duurder per gewichtseenheid, het andere preparaat zal echter bij een iets hogere dosis toegepast moeten worden.

Alestig en Sannerstedt (1966) vergeleken het racemaat met de linksdraaiende isomeer bij 13 patienten. Beide stoffen gaven een flinke bloeddruk-daling, maar de linksdraaiende isomeer iets meer dan het racemaat. De observatieperioden waren slechts 3 dagen. Op grond van de onderzoeksresultaten concludeerden zij dat de noodzaak van het scheiden van de stereo-isomeren in twijfel getrokken kan worden. Zij concludeerden tevens dat een dosering van  $1\frac{1}{2}$  gram per dag van de linksdraaiende isomeer een sterker bloeddrukverlagend effect had dan een overeenkomstige hoeveelheid van het racemaat. De voorlopige conclusie uit hun onderzoek is dat de rechtsdraaiende isomeer bij het racemaat als ballast beschouwd moet worden.

Uit deze twee scandinavische onderzoekingen komt de suggestie naar voren dat het racemaat klinisch even bruikbaar is als de uit het racemaat gezuiverde L-isomeer. De proefopstellingen van deze beide onderzoekingen waren echter niet ideaal. Hierbij moet aangetekend worden dat het aantonen van een half zo grote effectiviteit van een preparaat moeilijk is, althans in een klinische onderzoeksofstelling. Los van het probleem van de kwantitatieve verschillen van de preparaten staat echter het verschil in de mate, waarin de stoffen bijwerkingen veroorzaken. Dit kan een andere verhouding zijn, uit te drukken in de zogenoemde "benefit/risk" ratio.

#### 6.4. CONCLUSIE

1. Het werkingsmechanisme van methyldopa staat nog niet vast.
2. De stereoisomeren van methyldopa hebben een verschillende mate van bloeddrukverlagende werking. Zeker is dit echter niet; de literatuur levert daartoe onvoldoende gegevens.

#### 6.5. BIJVERSCIJNSELEN

De belangrijkste bijwerking is sedering met soms neiging tot depressie. Vooral in het begin van de behandeling komt een "droge mond" voor. Minder frequent zijn gastro-intestinale verschijnselen. Sporadisch is lactatie bij vrouwen beschreven.

Incidenteel treedt er koortsreactie op, zelfs na langdurig gebruik is dit mogelijk. Leukopenie, thrombocytopenie en leverfunctiestoornissen zijn zeldzaam en reversibel na staken. In doseringen boven 1000-1500 mg per dag kan de (directe) Coombs-test positief worden. Een hemolytische anemie werd sporadisch beschreven.

#### 6.6. SAMENVATTING

L-alfamethyldopa en DL-alfamethyldopa zijn naast elkaar in de handel verkrijgbaar. Alle theorieën omtrent het werkingsmechanisme van alfa-methyldopa gaan er van uit dat alleen de L-isomeer een bloeddrukverlagende werking heeft. De theorieën worden besproken.

Systematisch onderzoek naar een verschil in klinische effectiviteit tussen de L- en de D-isomeer werd nooit uitgevoerd.

De resultaten van twee onderzoekers die L met DL vergeleken worden opgesomd.

## 6.7. LITERATUUR

- ALESTIG, K., SANNERSTEDT, R.: L-alpha-methyldopa versus the racemic form - a comparative study of the hypotensive effect. *Acta Med. Scand.* 1966, 179, 747.
- BANT, W.: Methyldopa and depression. *Brit. Med. J.* 1973, 4, 553.
- BATH, J., PICKERING, D., TURNER, R.: Drugs in control of hypertension. *Brit. Med. J.* 1968, 1, 377.
- BREST, A.N., MOYER, J.H.: Decarboxylase inhibitors in the treatment of hypertension. *Amer. J. Cardiol.* 1962, 9, 116.
- BUHS, R.P. et al.: The metabolism of methyldopa in hypertensive human subjects. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 1964, 143, 205.
- CARLSSON, A., LINDQVIST, M.: In-vivo decarboxylation of alpha-methyl DOPA and alpha-methyl metatyrosine. *Acta Physiol. Scand.* 1962, 54, 87.
- CARSTAIRS, K.C. et al.: Incidence of a positive direct Coombs test in patients on alpha-methyldopa. *Lancet* 1966, 2, 133.
- CHAN, C.S., CHAN, T.K., LEE, S.K.: Direct Coombs test and methyldopa. *Lancet* 1971, 2, 881.
- COHEN, A. et al.: Effects of alpha-methyldopa on the myocardial blood flow, utilizing the coincidence counting method. *J. Clin. Pharmac.* 1967, 7, 77.
- DAY, M.D., RAND, M.J.: A hypothesis for the mode of action of alpha-methyldopa in relieving hypertension. *J. Pharm. Pharmac.* 1963, 15, 221.
- DAY, M.D., RAND, M.J.: Some observations on the pharmacology of alpha-methyldopa. *Br. J. Pharmac. Chemother.* 1964, 22, 72.
- DENGLER, H., REICHEL, G.: Die Beeinflussung der Blutdruckwirkung von Dopa und Dops durch einen Decarboxylase-Inhibitor. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac.* 1957, 232, 324.
- DENGLER, H., REICHEL, G.: Hemmung der Dopadecarboxylase durch alpha-Methyldopa in vivo. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac.* 1958, 234, 275.
- DOLLERY, C.T., HARRINGTON, M.: Methyldopa in hypertension. Clinical and pharmacological studies. *Lancet* 1962, 1, 759.
- DUHM, B. et al.: Zur Resorption, Ausscheidung und Verteilung von alpha-Methyldopa-beta-<sup>14</sup>C. In: "Hochdruckforschung, Fortschritte auf dem Gebiete der Inneren Medizin", ed. L. Heilmeyer en H.J. Holtmeier, uitg. G. Thieme, Stuttgart, 1965, 41.
- ELKINGTON, S.G., SCHREIBER, W.M., CONN, H.O.: Hepatic injury caused by L-alpha-methyldopa. *Circulation* 1969, 40, 589.
- FLEMING, H.A.: Methyldopa and depression. *Brit. Med. J.* 1973, 4, 232.
- GILLESPIE, L., SJOERDSMA, A.: Monoamine oxidase and decarboxylase inhibitors as antihypertensive agents. *Med. Clin. North Amer.* 1961, 421.

- GILLESPIE, L. et al.: Clinical and chemical studies with alpha-methyldopa in patients with hypertension. *Circulation* 1962, 25, 281.
- GLONTZ, G.E., SASLAW, S.: Methyldopa fever. *Arch. Intern. Med.* 1968, 122, 445.
- HENNING, M.: Interaction of DOPA decarboxylase inhibitors with the effect of alpha-methyldopa on blood pressure and tissue monoamines in rats. *Acta Pharmac. et Toxicol.* 1969, 27, 135.
- HENNING, M., VAN ZWIETEN, P.A.: Central hypotensive effect of alpha-methyldopa. *J. Pharm. Pharmac.* 1968, 20, 409.
- HENNING, M., RUBENSON, A.: Evidence that the hypotensive action of methyldopa is mediated by central actions of methylnoradrenaline. *J. Pharm. Pharmac.* 1971, 23, 407.
- HESS, S.M. et al.: The effects of alpha-methyldopa and alpha-methyl-metatyrosine on the metabolism of norepinephrine and serotonin in vivo. *J. Pharmac. exp. Ther.* 1961, 134, 129.
- HOLTZ, P., PALM, D.F.: On the pharmacology of alpha-methylated catecholamines and the mechanism of the antihypertensive action of alpha-methyldopa. *Life Sci.* 1967, 6, 1847.
- HUNTER, E. et al.: Incidence of positive Coombs' test, LE cells and antinuclear factor in patients on alpha-methyldopa ("Aldomet") therapy. *Med. J. Aust.* 1971, 2, 810.
- JOFFE, B.I., SPECTOR, I.: The Coombs test and methyldopa. *Lancet* 1968, 1, 1315.
- KIRKENDALL, W.M., WILSON, W.R.: Pharmacodynamics and clinical use of guanethidine, bretylium and methyldopa. *Amer. J. Cardiol.* 1962, 9, 107.
- KRIFCHER, E., MOUTSOS, S.E., SHAPIRO, A.P.: Comparative studies of methyldopa and placebo in hospitalized hypertensive patients. *Amer. J. Cardiol.* 1965, 16, 552.
- KROGSGAARD, A.R.: Methyldopa - the hypotensive effect of the d,l- and l-form. *Ugeskr. Laeg.* 1966, 128, 1560.
- LEONARD, J.W., GIFFORD, R.W., HUMPHREY, D.C.: Febrile reactions to L-alpha-methyldopa. *Cleveland Clinic Quarterly* 1962, 29, 144.
- LEVINE, R.J., STRAUCH, B.S.: Hypertensive responses to methyldopa. *New Engl. J. Med.* 1966, 275, 946.
- LINDMAR, R., MUSCHOLL, E.: Die Ausscheidung von Katecholaminen und Aminmetaboliten von alpha-methyldopa in den Harn zu verschiedenen Zeitpunkten nach der letzten verabreichten Dosis. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac.* 1969, 264, 270.
- LOVENBERG, W., WEISSBACH, H., UDENFRIEND, S.: Aromatic L-amino acid decarboxylase. *J. Biol. Chem.* 1962, 237, 89.
- MANOHITHARAJAH, S.M. et al.: Methyldopa and associated thrombocytopenia. *Brit. Med. J.* 1971, 1, 494.
- MOHAMMED, S. et al.: Effect of methyldopa, reserpine and guanethidine on hindleg vascular resistance. *J. Pharmac. exp. Ther.* 1968, 160, 300.

- MOHAMMED, S. et al.: The effects of alpha-methyldopa on renal function in hypertensive patients. *Amer. Heart J.* 1968, 76, 21.
- MOHAMMED, S. et al.: Effect of methyldopa on plasma renin activity in man. *Circulation Research* 1969, 25, 543.
- OATES, J.A. et al.: Decarboxylase inhibition and blood pressure reduction by alpha-methyl-3,4-dihydroxy-DL-phenylalanine. *Science* 1960, 131, 1890.
- ONESTI, G. et al.: Pharmacodynamic effects of alpha-methyldopa in hypertensive subjects. *Amer. Heart J.* 1964, 67, 32.
- PORTER, C.C., TOTARO, J.A., LEIBY, C.M.: Some biochemical effects of alpha-methyl-3,4-dihydroxy-phenylalanine and related compounds in mice. *J. Pharmac. exp. Ther.* 1961, 134, 139.
- PÜTTER, J., KRONEBERG, G.: Untersuchungen über die Stereospezifität der decarboxylasehemmenden Wirkung von alpha-Methyldopa. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac.* 1964, 249, 470.
- RUBENSON, A.: Further studies on the mechanism of the central hypotensive effect of L-dopa, DL-m-tyrosine and L-alpha-methyldopa. *J. Pharm. Pharmac.* 1971, 23, 228.
- SANNERSTEDT, R., VARNAUSKAS, E., WERKÖ, L.: Hemodynamic effects of methyldopa (Aldomet<sup>R</sup>) at rest and during exercise in patients with arterial hypertension. *Acta Med. Scand.* 1962, 171, 75.
- SANNERSTEDT, R. et al.: Alpha-methyldopa in arterial hypertension. *Acta Med. Scand.* 1963, 174, 53.
- SHAPIRO, A., KRIFCHER, E.: Pressor responses to noxious stimuli in hypertensive patients. Effects of guanethidine sulfate and alpha methyldopa. *Circulation* 1964, 30, 671.
- SJOERDSMA, A.: Relationships between alterations in amine metabolism and blood pressure. *Circulation Res.* 1961, 9, 734.
- SJOERDSMA, A., VENDSALU, A., ENGELMAN, K.: Studies on the metabolism and mechanism of action of methyldopa. *Circulation* 1963, 28, 492.
- SMIRK, H.: Hypotensive action of methyldopa. *Brit. Med. J.* 1963, 1, 146.
- SOURKES, T.L.: Inhibition of dihydroxyphenylalanine decarboxylase by derivatives of phenylalanine. *Arch. Biochem. Biophys.* 1954, 51, 444.
- SOURKES, T.L.: The action of alpha-methyldopa in the brain. *Brit. Med. Bull.* 1965, 21, 66.
- SOURKES, T.L.: Dopa decarboxylase: substrates, coenzyme, inhibitors. *Pharmac. Rev.* 1966, 18, 53.
- STENBAEK, O. et al.: Hypotensive effect of methyldopa in renal failure associated with hypertension. *Acta Med. Scand.* 1971, 191, 333.
- STEWART, I.M.G.: Drugs in control of hypertension. *Brit. Med. J.* 1968, 1, 377.

- TALLGREN, L.G., SERVO, C.: Hyperpyrexia in association with administration of L-alpha-methyldopa. *Acta Med. Scand.* 1969, 186, 223.
- TOGHILL, P.J. et al.: Methyldopa Liver Damage. *Brit. Med. J.* 1974, 3 545.
- VAIDYA, R.A. et al.: Galactorrhea and Parkinson-like syndrome: an adverse effect of alpha-methyldopa. *Metabolism* 1970, 19, 1068.
- WEIL, M.H., BARBOUR, B.H., CHESNE, R.B.: Alpha-methyldopa for the treatment of hypertension. *Circulation* 1963, 28, 165.
- WESTERMANN, E., BALZER, H., KNELL, J.: Hemmung der Serotoninbildung durch alpha-Methyldopa. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* 1958, 234, 194.
- YOUNG, J.A., EDWARDS, K.D.G.: Studies on the absorption, metabolism and excretion of methyldopa and other catechols and their influence on amino acid transport in rats. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 1964, 145, 102.

#### Overzichtsliteratuur:

- GOODMAN, L.S. en A. GILMAN: *The pharmacological basis of therapeutics*, 4<sup>e</sup> editie, 1970, uitg. MacMillan, New York.
- HENNING, M.: Studies on the mode of action of alpha-methyldopa. *Acta Physiol. Scand.* 1969, suppl. 322.
- KOPIN, I.J.: False adrenergic transmitters. *Annual Rev. Pharmacol.* 1968, 8, 377.
- MUSCHOLL, E.: Autonomic nervous system: newer mechanisms of adrenergic blockade. *Annual Rev. Pharmacol.* 1966, 6, 107.
- STONE, C.A. en C.C. PORTER: Biochemistry and pharmacology of methyldopa and some related structures. *Adv. Drug. Res.* 1967, 4, 71.



## HOOFDSTUK 7

### EIGEN GENEESMIDDEL ONDERZOEK

#### 7.1. DOELSTELLING

Het tot dusverre uitgevoerde klinisch onderzoek geeft geen zekerheid dat de rechtsdraaiende isomeer niet bloeddrukverlagend werkt. Het leek ons niet aantrekkelijk langs klinische weg aan te tonen, dat de linksdraaiende isomeer al of niet twee maal zo werkzaam is als het racemaat, omdat de periode waarin de patienten voortdurend zouden moeten worden gecontroleerd dan onpraktisch lang zou worden. Wel uitvoerbaar leek ons een klinische vergelijking tussen de effectiviteit van de L- en de D-vorm. De rechtsdraaiende isomeer is niet in de handel, maar de firma Merck Sharp & Dohme was zo welwillend om speciaal voor dit onderzoek een hoeveelheid D-isomeer te vervaardigen en te leveren in aan Aldomet<sup>R</sup> gelijke tabletten. Ook de placebo-tabletten werden door deze firma in gelijke uitvoering geleverd.

#### 7.2. SELECTIE VAN PATIENTEN

Dertig patienten met essentiële hypertensie werden geselecteerd om deel te nemen aan het onderzoek. De gebruikte selectiecriteria waren zo ontworpen dat patienten met matig ernstige hypertensie maar zonder complicaties van betekenis, er aan zouden deelnemen. Het risico van staken van therapie of het behandelen met een (eventueel) onwerkzame stof werd zo verkleind. De geselecteerde patienten voldeden aan de hierna te noemen criteria:

1. Geen of weinig subjectieve symptomen; onbehandelde hypertensie verloopt meestal symptoomloos, totdat ernstige complicaties het bestaan ervan openbaren. Daarom werden matige vormen van hoofdpijn, moeheid, en nu en dan malaisegevoelens niet gerekend tot bijverschijnselen die het deelnemen aan het onderzoek ongewenst zouden maken. Angina pectoris en andere niet met de ziekte of de behandeling daarvan verband houdende klachten daarentegen waren redenen om de patient niet aan het onderzoek te laten deelnemen.
2. Grenzen van de bloeddruk; de systolische lag tussen 160 en 240 mm Hg, de diastolische tussen 100 en 140 mm Hg. Deze bloeddrukwaarden maakten het mogelijk het effect van staken duidelijk aan het licht te brengen. Lagere bloeddrukken zouden de beoordeling bemoeilijken, hogere kwamen niet in aanmerking voor een experimentele behandeling.
3. Oogfundus; alle patienten hadden oogfundusafwijkingen van ten hoogste graad I of II volgens de schaal van Keith en Wagener. De inschakeling van patienten met ernstiger fundusafwijkingen kwam evenmin in aanmerking.
4. Hart; geen van de patienten had hypertrofie van betekenis van de linker ventrikel; dit werd vastgesteld aan de hand van het electrocardiogram en de röntgenfoto van de thorax. (Verreweg de meeste patienten met hypertensie hebben verschijnselen van hypertrofie van de linker ventrikel van het hart, dit verschijnsel kon daarom niet buiten het protocol blijven.)
5. Nier; normale nierfunctie, voornamelijk vastgesteld op grond van een normaal serumkreatininegehalte. Alle patienten hadden een kreatininegehalte van het serum dat beneden 1,5 mg% lag.
6. Hersenen; een normale functie, zonder tekenen of anamnese van cerebrovasculair lijden.

Behalve de bovengenoemde positieve criteria werden ook een aantal negatieve criteria gehanteerd. Uitgesloten van het onderzoek werden:

1. patienten die in de voorafgaande 6 weken of terzelfdertijd andere bloed-drukverlagende middelen kregen, uitgezonderd chloorthalidon,
2. zwangeren,
3. personen beneden de 20 en boven de 70 jaar,
4. patienten met een gestoorde leverfunctie, of die eerder verschijnselen van hepatitis hadden gehad,

5. patienten die onder methyldopa-medicatie nog een diastolische bloeddruk boven de 110 mm Hg hielden,
6. patienten met intercurrente ziekten,
7. patienten met secundaire hypertensie. Nierarteriestenose, syndroom van Conn, enz. moesten onwaarschijnlijk gemaakt zijn,
8. patienten die psychofarmaca of andere farmaca gebruikten.

De patienten werden behalve op de reeds genoemde criteria ook nog geselecteerd op hun mogelijkheden om aan het onderzoek deel te nemen. (Gedurende 3 à 4 maanden moesten zij bereid en in staat zijn wekelijks op eenzelfde, tevoren vastgesteld uur van de dag te verschijnen om gedurende een uur hun bloeddruk te laten meten.)

Van de 30 personen die tenslotte aan het onderzoek deelnamen, waren de meesten al langer bekend op de polikliniek en onder behandeling met antihypertensiva. Sommigen van hen werden reeds behandeld met methyldopa, anderen hadden andersoortige therapie. Bij alle patienten werd de bestaande therapie tijdelijk gestaakt of in dosis verlaagd, en vervolgens werd nagegaan of de bloeddruk steeg. Indien de bloeddruk was gestegen werd de patient vervolgens (al of niet opnieuw) ingesteld met methyldopa. Aan de patient werd medegedeeld dat de procedure van wederzijds voordeel was, en dat het doel van het onderzoek was een optimale bloeddrukbehandeling te bewerkstelligen.

Deze behandelingsprocedure leek ons ethisch verantwoord, in de eerste plaats omdat beide stoffen voorkomen in handelspreparaten, en in de tweede plaats omdat alle patienten voordeel zouden ondervinden van dit onderzoek. Het was in het belang van het onderzoek zelf, dat de meetresultaten niet beïnvloed zouden worden door bekendheid van de betrokken patienten met het onderzoek.

### 7.3. DUUR VAN HET ONDERZOEK

In zijn meest consequente vorm vereist het klinisch geneesmiddelenonderzoek de min of meer gelijktijdige behandeling van gelijkwaardige patienten met verschillende behandelwijzen. In het onderhavige onderzoek bleek de selectie van patienten een moeizame procedure te zijn. Het onderzoek heeft zich daardoor uitgestrekt over een tijdsduur van ongeveer twee jaren (1969-1971). De bovenvermelde criteria maakten dat vele patienten onderzocht moesten worden en dat vele bloeddrukmetingen verricht moesten worden.

Tabel 7.1

Onderzochte personen die niet voldeden aan de selectie-criteria.

| reden   | aantal<br>patienten | gemiddeld aantal<br>meetzittingen   |
|---|---------------------|-------------------------------------|
| geen hypertensie  | 3                   | 2                                   |
| bloeddruk te hoog   | 5                   | 6                                   |
| systolische hypertensie   | 2                   | 2                                   |
| bloeddruk niet hoog genoeg  | 163                 | 2, 5                                |
| te oud  | 5                   | 1                                   |
| woonplaats te ver weg   | 3                   | 2                                   |
| hielden het geestelijk niet vol   | 5                   | 7                                   |
| niet voldoende coöperatief  | 2                   | 28                                  |
| gebruik van psychofarmaca   | 3                   | 14                                  |
| gestoorde nierfunctie   | 5                   | 11                                  |
| bloeddruk liep niet op na staken van methyldopa                               | 2                   | 9                                   |
| ontstaan van positieve Coombs-test  | 2                   | {45<br>{17+ icterus<br>+ depressie} |
| "non-responder" (gebruikten meer dan 2 gram<br>methyldopa, en chloorthalidon) | 10                  | 15                                  |
| restgroep:  |                     |                                     |
| migraine  | 3                   | 12                                  |
| kreeg hemiparese bij goed behandelde hypertensie                              | 1                   | 17                                  |
| overleed na cerebrovasculair accident bij goed be-<br>handelde hypertensie    | 1                   | 17                                  |
| aan intercurrente ziekte overleden  | 2                   | 1                                   |
| boezemfibrilleren   | 1                   | 1                                   |
| kystennieren  | 1                   | 1                                   |
| jicht   | 1                   | 16                                  |
| syndroom van Cushing  | 1                   | 1                                   |
| hepatitis gehad   | 1                   | 1                                   |
| diabetes mellitus   | 1                   | 1                                   |
| L.E. -fenomeen  | 1                   | 1                                   |

Tabel 7.1 laat zien hoe vaak en bij hoe velen gemeten moest worden alvorens op grond van deze en andere gegevens besloten kon worden dat de betreffende patienten niet in aanmerking kwamen voor het voorgenomen onderzoek. Tesaamen waren het 224 personen. Gevoegd bij de 30 proefpersonen uit de onderzoeksgroep betekent dit dat 254 personen werden onderzocht. Uit de tabel blijkt allereerst dat enkele van deze patienten geen hypertensie bleken te hebben. Van enkele anderen was de bloeddruk te hoog volgens de

criteria van het protocol. Enkelen hadden een uitsluitend systolische hypertensie. Drie patienten woonden te ver van het ziekenhuis af om gedurende een aantal maanden wekelijks terug te komen. Vijf patienten konden de belasting van het onderzoek niet verdragen. Twee bleken na vele observaties toch niet betrouwbaar mee te werken. Drie patienten bleken steeds psychofarmaca gebruikt te hebben zonder dat dit bekend was. Vijf patienten bleken een gestoorde nierfunctie te hebben. Van twee patienten liep de bloeddruk niet op na het staken van methyldopa. Twee patienten toonden na enige tijd een positieve Coombs-test in het serum. Tien patienten reageerden niet op een dosering van 2 gram methyldopa in combinatie met chloorthalidon. In de restgroep vallen op een drieënvijftig-jarige man die met een na behandeling op het niveau van RR 140/100 mm Hg uitgekomen bloeddruk een cerebrovasculair accident kreeg en overleed. Een andere patient kreeg bij goed ingestelde hypertensie een cerebrovasculair accident en overleefde dit gebeuren.

#### 7.4. DOSERINGSSHEMA

Voor ieder van de geselecteerde patienten werd door "trial and error" een dosering vastgesteld waarbij het bloeddrukverlagend effect voldoende leek en de bijverschijnselen nog acceptabel waren. Vooral werd gelet op die bijverschijnselen die inherent zijn aan de werkingswijze op de circulatie en die samenhangen met een verminderd hartminuutvolume. Deze bijverschijnselen komen vooral tot uiting als aanpassing wordt geleverd aan staande houding, warmtebelasting of inspanning.

Bij het titreren van de dosis methyldopa werd in de meeste gevallen begonnen met eenmaal per dag 250 mg, en geleidelijk werd de dosis verhoogd tot die hoogte waarbij de streefbloeddruk nagenoeg bereikt werd. Door deze handelwijze was van alle patienten, vóór het eigenlijke onderzoek begonnen, bekend dat zij met methyldopa een adequate bloeddrukdaling te zien gaven.

De hierdoor toegepaste extra selectie vereist een nadere toelichting. De gevolgde procedure heeft weliswaar als voordeel dat de dosis nauwkeurig vastgesteld kon worden, een nadeel is echter dat de resultaten van het onderzoek de mogelijkheid niet kunnen uitsluiten dat de rechtsdraaiende isomeer effectief is bij patienten die niet reageren op de linksdraaiende isomeer. Lang niet iedere patient met verhoogde bloeddruk reageert op methyl-

dopa. Men schat dat het aantal "non-responders" ten minste 30% bedraagt. Indien we echter het in de klinische farmacologie voor de hand liggend "double-blind cross-over" schema gevolgd hadden, waren er meer patienten nodig geweest om een verschil in effectiviteit tussen de beide isomeren aan te tonen. Bovendien zouden patienten bij wie methyldopa niet effectief is gedurende een onaanvaardbaar lange tijd zonder juiste medicatie zijn gebleven. Tenslotte is een dubbel-blind gekruist behandelingsschema alleen uitvoerbaar met een tevoren vastgestelde dosering. Een deel van de patienten zou dan een te hoge, een deel te lage dosis van methyldopa ontvangen.

#### 7.5. BEHANDELINGSSCHEMA

1. Nadat de dosis individueel was vastgesteld, werd deze gedurende 6 weken (week 1 t/m 6) gehandhaafd.
2. Vervolgens werd de patient behandeld met eenzelfde aantal tabletten van hetzij methyldopa, hetzij D $\alpha$ -methyldopa, hetzij placebo (week 7 t/m 12).
3. Terugschakeling naar de behandeling met methyldopa (week 13 t/m 18).

Bij iedere overschakeling werden in het bloed de leverfunctie (serum-enzymen) en de nierfunctie (serumcreatinine) onderzocht. Ook werd de Coombsreactie uitgevoerd.

#### 7.6. CONTROLE OP DE INNAME VAN HET GENEESMIDDEL

Er waren ruim 30 partijen tabletten gereed gemaakt, overeenkomende met het aantal deelnemende patienten. De ziekenhuisapotheker bewaarde de code. Aselect kwam de toewijzing aan de patienten tot stand. De controle op de inname van de tabletten werd uitgevoerd met een telmethode. Iedere week werd een aantal tabletten afgeteld dat toereikend was voor één week. Doorgaans werd een vast surplus aan tabletten meegegeven: meestal was dit een extra dagdosis. In een andere dan de onderzoeksruimte werd iedere week het restant tabletten dat de patient had meegebracht, geteld en genoteerd. Het restant werd daarna teruggebracht in de met de behandelingsweek corresponderende flesjes van de met het nummer van de patient corresponderende partij tabletten.

## 7.7. CONTROLE OP HET ZOUTGEBRUIK

In hoeverre de dieetvoorschriften werden opgevolgd kon enigermate worden nagegaan door in een portie van de eerste ochtendurine die op iedere onderzoeksdatum werd meegebracht het zoutgehalte te bepalen. Hiervoor werd een chloridometer van Strausz gebruikt. Bij patiënten die tevens met chloor-thalidon (Hygroton<sup>R</sup>) werden behandeld werd deze bepaling achterwege gelaten omdat deze stof de bepaling stoort.

Op iedere onderzoeksdatum werd tevens het lichaamsgewicht bepaald.

## 7.8. CONTROLE ACHTERAF OP DE VALIDITEIT VAN DE TOEGEPASTE TOEVALSVERDELING

De behandelingsgroepen waren samengesteld zoals weergegeven in tabel 7.2.

Tabel 7.2

| pat.nr.  | geslacht | leeftijd | lengte | gewicht | incidentele waarde<br>onbehandelde<br>bloeddruk | dagdosis<br>methyldopa<br>in mg | weekdosis<br>chloorthalidon<br>in mg |
|----------|----------|----------|--------|---------|---|---------------------------------|--------------------------------------|
| Groep L: |          |          |        |         |   |                                 |                                      |
| 2        | v        | 39       | 1,71   | 73,9    | 160/110/105                                     | 500                             | -                                    |
| 5        | v        | 47       | 1,50   | 68,8    | 170/115/---                                     | 750                             | -                                    |
| 9        | v        | 51       | -      | 63,1    | 210/130/---                                     | 750                             | -                                    |
| 11       | m        | 58       | 1,74   | 69,1    | 238/123/117                                     | 1500                            | -                                    |
| 15       | v        | 38       | 1,58   | 70,9    | 188/134/132                                     | 2000                            | -                                    |
| 17       | v        | 41       | 1,63   | 68,1    | 162/105/102                                     | 2000                            | -                                    |
| 19       | m        | 49       | 1,78   | 80,0    | 181/109/106                                     | 1000                            | -                                    |
| 23       | m        | 68       | -      | 74,4    | 192/114/110                                     | 1250                            | -                                    |
| 25       | v        | 39       | 1,64   | 73,5    | 143/104/101                                     | 1750                            | -                                    |
| 103      | v        | 51       | 1,62   | 77,0    | 165/125/109                                     | 2000                            | 200                                  |

Tabel 7.2 (vervolg)

| pat.nr.        | geslacht | leeftijd | lengte | gewicht | incidentele waarde<br>onbehandelde<br>bloeddruk | dagdosis<br>methyldopa<br>in mg | weekdosis<br>chloorthalidon<br>in mg |
|----------------|----------|----------|--------|---------|---|---------------------------------|--------------------------------------|
| Groep D:       |          |          |        |         |   |                                 |                                      |
| 1              | v        | 52       | 1,61   | 87,8    | 188/138/126                                     | 1000                            | 200                                  |
| 4              | v        | 28       | 1,62   | 72,5    | 151/135/118                                     | 500                             | -                                    |
| 7              | v        | 31       | 1,52   | 53,0    | 164/133/124                                     | 1000                            | -                                    |
| 10             | v        | 46       | 1,60   | 53,8    | 178/114/111                                     | 1500                            | -                                    |
| 14             | v        | 55       | -      | 48,8    | 227/117/105                                     | 500                             | -                                    |
| 18             | m        | 30       | 1,57   | 60,5    | 164/119/113                                     | 750                             | -                                    |
| 21             | m        | 58       | 1,86   | 72,3    | 227/129/125                                     | 2000                            | -                                    |
| 22             | v        | 60       | 1,52   | 66,7    | 240/130/---                                     | 750                             | -                                    |
| 27             | m        | 52       | -      | 88,8    | 161/111/108                                     | 1250                            | -                                    |
| 28             | v        | 50       | 1,57   | 77,9    | 168/114/112                                     | 750                             | -                                    |
| 102            | v        | 53       | -      | 65,4    | 180/120/---                                     | 1500                            | 200                                  |
| 104            | m        | 47       | 1,90   | 82,9    | 210/125/---                                     | 1500                            | 200                                  |
| Groep placebo: |          |          |        |         |   |                                 |                                      |
| 3              | v        | 55       | 1,60   | 57,8    | 157/116/113                                     | 250                             | -                                    |
| 6              | m        | 46       | 1,72   | 79,4    | 165/115/105                                     | 500                             | -                                    |
| 8              | m        | 38       | -      | 71,0    | 157/130/114                                     | 2000                            | -                                    |
| 12             | v        | 70       | 1,56   | 70,5    | 195/120/---                                     | 500                             | -                                    |
| 13             | m        | 58       | 1,74   | 71,7    | 158/113/112                                     | 500                             | -                                    |
| 24             | v        | 65       | 1,61   | 69,7    | 199/133/130                                     | 2000                            | -                                    |
| 26             | v        | 52       | 1,65   | 64,0    | 181/117/116                                     | 1250                            | -                                    |
| 101            | v        | 46       | -      | 68,4    | 141/112/103                                     | 500                             | 200                                  |

Uit tabel 7.3 en 7.4 blijkt dat de groepen patienten qua distributie van leeftijd, lichaamsgewicht en sexe, en qua verdeling van de tabletten vergeleekbaar zijn. Wegens leverfunctiestoornis werd de code verbroken bij nr. 16 en 20.



Tabel 7.3

Distributie leeftijd, lichaamsgewicht, sexe en tabletten in de behandelingsgroepen.

| groep   | aantal     | leeftijd<br>jaren | lichaamsgewicht<br>(gemiddeld) kg | sexe     |          | totaal<br>aantal<br>tabl.<br>per groep<br>(per dag) | gemiddelde<br>van het totaal<br>aantal tablet-<br>ten per groep |
|---------|------------|-------------------|-----------------------------------|----------|----------|---|---|
|         |            |                   |                                   | m        | v        |   |   |
| placebo | 10<br>( 8) | 52,5<br>(53,8)    | 71,2<br>(69,1)                    | 4<br>(3) | 6<br>(5) | 38<br>(30)  | 3,8   |
| D       | 12         | 46,8              | 69,2                              | 4        | 8        | 52  | 4,3   |
| L       | 10         | 48,1              | 71,9                              | 3        | 7        | 54  | 5,4   |

(...): exclusief patienten 16 en 20.

Tabel 7.4

Verdeling diuretica.

Verdeling aantal tabletten.

| aantal<br>tabletten  | groepen patienten         |                        |                           |                        |                           |                        |
|----------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|
|                      | placebo                   |                        | D-isomeer                 |                        | L-isomeer                 |                        |
|                      | zonder<br>diure-<br>ticum | met<br>diure-<br>ticum | zonder<br>diure-<br>ticum | met<br>diure-<br>ticum | zonder<br>diure-<br>ticum | met<br>diure-<br>ticum |
| 1 - 2                | 3                         | 1                      | 2                         |                        | 1                         |                        |
| 3 - 4                | 2(1) <sup>a</sup>         |                        | 4                         | 1                      | 3                         |                        |
| 5 - 6                | 2(1) <sup>b</sup>         |                        | 2                         | 2                      | 2                         |                        |
| 7 - 8                | 2                         |                        | 1                         |                        | 3                         | 1                      |
| aantal<br>patienten: | 9 (7) <sup>c</sup>        | 1                      | 9                         | 3                      | 9                         | 1                      |
| totaal               | 10 (8) <sup>c</sup>       |                        | 12                        |                        | 10                        |                        |

(-)<sup>a</sup> exclusief patient 16; (-)<sup>b</sup> exclusief patient 20; (-)<sup>c</sup> exclusief patienten 16 en 20.

## 7.9. SAMENVATTING

In dit hoofdstuk wordt de doelstelling van het geneesmiddelenonderzoek - het aantonen van een verschil in effectiviteit tussen D en L isomeer van  $\alpha$ -methyldopa door middel van een dubbelblind onderzoek - besproken.

De criteria van selectie waaraan een patient moest voldoen om deel te nemen aan het onderzoek worden opgesomd. Onderzoek bij 254 personen was nodig om de vereiste steekproefgrootte te verkrijgen. De redenen van uitsluiting van patienten worden aan de hand van een tabel toegelicht. Het doserings- en behandelingsschema wordt omschreven alsmede de controlemaatregelen die werden genomen op het handhaven van een min of meer constante hydratietoestand en het innemen van de tabletten.

Bij controle achteraf op de validiteit van de toegepaste toevalsverdeling blijkt dat de drie behandelingsgroepen onderling vergelijkbaar zijn.

## HOOFDSTUK 8

### TRIAL ISOMEREN $\alpha$ METHYLDOPA. BEWERKING VAN DE RESULTATEN

#### 8.1. HET CRITERIUM EFFECTIVITEIT

Als de veronderstelling juist is dat L een grotere bloeddrukverlagende werking heeft dan D, kan men verwachten dat bij de patienten uit de D-groep de bloeddruk in het tweede gedeelte van de behandelingsperiode op een hoger niveau ligt dan in het eerste gedeelte van de behandelingsperiode. Dit-zelfde mag ook verwacht worden voor de patienten uit de placebo-groep.

Als men wil aantonen, dat L een groter bloeddrukverlagend effect heeft dan D, ligt het dus voor de hand de vraag te beantwoorden: ligt bij de patienten uit de D-groep en de placebo-groep de bloeddruk in het tweede gedeelte in het algemeen op een hoger niveau dan in het eerste gedeelte van de behandelingsperiode? Het zou echter kunnen zijn, dat een patient die ook in het tweede gedeelte met L wordt behandeld, in het tweede gedeelte eveneens een hogere bloeddruk kan verwachten dan in het eerste gedeelte, omdat zich bijvoorbeeld tolerantie heeft ontwikkeld (Dollery en Harington, 1962; Okun et al., 1966). Ook kan een dergelijk fenomeen berusten op schijntolerantie, b.v. door een veranderde hydratietoestand ten gevolge van water- en zoutretentie.

Het is daarom beter de vraag te beantwoorden: heeft bij de patienten uit de D-groep en de placebo-groep in het algemeen een grotere bloeddrukstijging bij overgang van het eerste gedeelte naar het tweede gedeelte van de behandelingsperiode plaats gevonden dan bij de patienten uit de L-groep?

## 8.2. BEZWAREN TEGEN HET TOEPASSEN VAN EEN KLASSIEKE STATISTISCHE METHODE

Het ligt voor de hand ter beantwoording van de in de laatste alinea van de vorige paragraaf gestelde vraag de volgende drie grootheden te berekenen:

- $d(D)$  = de gemiddelde bloeddruk van de patienten uit de D-groep over de 6 zittingen van het tweede gedeelte, verminderd met de gemiddelde bloeddruk van de patienten uit de D-groep over de eerste 6 zittingen;
- $d(PL)$  = idem voor de placebo-groep;
- $d(L)$  = idem voor de L-groep.

Het effect van L ten opzichte van D en placebo zou nu geacht kunnen worden aangetoond te zijn, als zowel  $d(D)$  als  $d(PL)$  groter zijn dan  $d(L)$ . De uitkomsten van bloeddrukbepalingen zijn echter onderhevig aan niet onaanzienlijke toevalsfluctuaties. Er zou dan ook zeker getoetst moeten worden of de gevonden verschillen tussen  $d(D)$ ,  $d(PL)$  en  $d(L)$  ook werkelijk significant zijn. Zo'n toets zou kunnen worden uitgevoerd aan de hand van een bepaalde vorm van variantie-analyse, toegepast op de uitkomsten van de eerste twee gedeelten van de behandelingsperiode.

Bij de toepassing van deze variantie-analyse zou dan ook moeten worden verondersteld, dat alle waarnemingsuitkomsten die in de berekening van de variantie-analyse worden opgenomen aan toevalsfluctuaties van eenzelfde grootte onderhevig zijn. Bij vluchtige beschouwing van de grafieken bleek ons reeds dat de waarnemingsuitkomsten van sommige patienten aan veel grotere toevalsfluctuaties onderhevig zijn dan die van andere patienten. Bij de statistische analyse ter onderzoek van de diverse soorten toevalsfluctuaties in de L-groep is dat ook bevestigd. De bloeddruk van patient 103 (L-groep) varieert in de loop van de behandelingsperiode veel sterker dan die van de andere patienten uit de L-groep.

Een ander, maar misschien niet zo zwaar wegend bezwaar tegen het berekenen en presenteren van  $d(D)$ ,  $d(PL)$  en  $d(L)$  is dat er de suggestie van uitgaat, dat het effect van toediening van placebo in plaats van L een bloeddrukstijging is met het bedrag van  $d(PL) - d(L)$ , en dat het effect van toediening van D in plaats van L een bloeddrukstijging is met het bedrag van  $d(D) - d(L)$ .

In werkelijkheid zal de te verwachten bloeddrukstijging bij verwisseling van L door placebo voor elke patient verschillend zijn, niet in de laatste plaats omdat aan de patienten verschillende doses L werden toegediend. Zie tabel 8.1.

Tabel 8.1

Verschillen tussen het gemiddelde van 5 duplowaarnemingen in de eerste behandelingsperiode (week II t/m VI) en idem van de tweede behandelingsperiode (week VIII t/m XII).

| groep placebo |              |              |             | groep D     |              |              |             | groep L     |              |              |             |
|---------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|--------------|-------------|
| pat.<br>nr.   | sys-<br>tol. | diast.<br>IV | diast.<br>V | pat.<br>nr. | sys-<br>tol. | diast.<br>IV | diast.<br>V | pat.<br>nr. | sys-<br>tol. | diast.<br>IV | diast.<br>V |
| 3             | -15,6        | -17,5        | -8,5        | 1           | -8,8         | +2,1         | -1,3        | 2           | -4,9         | -3,6         | -3,6        |
| 6             | -26,3        | -16,6        | -13,2       | 4           | -0,2         | -4,5         | -4,1        | 5           | -2,5         | -2,7         | -4,1        |
| 8             | -28,5        | -26,4        | -23,1       | 7           | -20,4*       | -10,0*       | -9,6*       | 9           | +7,6         | -2,1         | -3,0        |
| 12            | -16,9*       | -6,0*        | -8,9*       | 10          | -16,5        | -10,5        | -14,3       | 11          | -0,8         | +3,7         | +1,7        |
| 13            | -3,4         | -5,1         | -4,2        | 14          | -34,4        | -18,6        | -14,0       | 15          | -3,0         | +4,4         | +3,0        |
| 16            | uitval       |              |             | 18          | -19,7        | -12,8        | -13,5       | 17          | -3,4         | -4,9         | -3,3        |
| 20            | uitval       |              |             | 21          | -41,7        | -22,0        | -22,8       | 19          | -7,0         | -3,7         | -3,6        |
| 24            | -8,7         | -25,7        | -16,1       | 22          | -8,4         | -3,8         | -3,6        | 23          | -7,0         | -6,6         | -6,9        |
| 26            | -12,5        | -7,6         | -6,7        | 27          | -25,9        | -12,5        | -12,7       | 25          | +7,5         | +4,1         | +4,3        |
| 101           | -5,5         | -11,5        | -2,3        | 28          | -25,6        | -12,6        | -12,9       | 103         | +12,5        | +16,1        | +20,0       |
|               |              |              |             | 102         | -28,5        | -24,1        | -21,7       |             |              |              |             |
|               |              |              |             | 104         | -16,2        | -12,5        | -12,3       |             |              |              |             |

\*) Het verschil tussen de gemiddelden van drie duplowaarnemingen.

### 8.3. DE TOEGEPASTE STATISTISCHE METHODE

De statistische methode die gekozen is om de effectiviteit van de drie middelen te vergelijken is een zogenoemde parametervrije methode, dat wil zeggen een methode waarbij omtrent de vorm van de bestudeerde frequentieverdelingen waaruit de waarnemingsuitkomsten geacht worden trekkingen te zijn slechts heel algemene veronderstellingen mogen worden gemaakt (bijvoorbeeld niet, dat ze normaal zijn).

De resultaten van de eerste en van de zevende zitting zijn buiten beschouwing gelaten omdat het niet onaannemelijk leek, dat bij de eerste zit-

ting de behandeling met L nog niet volledig effect had en dat er bij de zevende zitting bij de patienten uit de D-groep en de placebo-groep nog een residueel effect was van de behandeling met L. Achteraf gezien was dit misschien een overbodige voorzorg.

Per patient, per houding-tijdstip (hiermee wordt bedoeld één van de vijf mogelijkheden 0 uur-liggend,  $\frac{1}{2}$  uur-liggend, 1 uur-liggend, 1 uur-zittend en 1 uur-staand) en per soort bloeddruk zijn er dan van in totaal 10 zittingen telkens 2 aflezingen beschikbaar. Als in plaats van de afzonderlijke aflezingen alleen de paarsgewijze gemiddelden worden beschouwd, zijn er per patient, per houding-tijdstip en per soort bloeddruk 10 waarnemingsresultaten, namelijk 5 uit het eerste gedeelte en 5 uit het tweede gedeelte. Uit deze 10 getallen wordt vervolgens een score berekend, aan de hand waarvan een al of niet systematisch hoger zijn van de bloeddruk in het tweede gedeelte van de behandelingsperiode dan in het eerste gedeelte kan worden aangetoond. Ter illustratie zijn van iedere behandelingsgroep de paarsgewijze gemiddelden van systolisch 0 uur liggend, en van diastolisch V 0 uur liggend weergegeven in de appendix.

#### 8.4. WIJZE VAN BEREKENEN

De resultaten worden in opklimmende volgorde van grootte geordend. Aan de kleinste van de 10 resultaten wordt het rangnummer 1 toegekend, aan het op één na kleinste resultaat het rangnummer 2, enzovoort. Het grootste van de 10 resultaten krijgt dus het rangnummer 10. Indien twee of meer resultaten aan elkaar gelijk zijn, krijgen die resultaten elk het gemiddelde van de rangnummers die zij zouden krijgen indien zij wél onderling zouden verschillen. Zijn bijvoorbeeld de twee laagste resultaten aan elkaar gelijk, dan krijgen ze in plaats van de rangnummers 1 en 2 allebei het rangnummer  $1\frac{1}{2}$ .

Vervolgens worden de rangnummers beschouwd van de 5 resultaten uit het tweede gedeelte. Deze worden opgeteld en het resultaat ervan is de score.

Uit een tweetal voorbeelden moge blijken dat deze som van de rangcijfers in het tweede gedeelte van de behandelingsperiode inderdaad een maat is voor het al of niet systematisch hoger zijn van de bloeddruk tijdens het tweede gedeelte van de behandelingsperiode.

Voorbeeld 1: patient no. 8 (placebo-groep)

De vijf resultaten van het eerste gedeelte zijn voor de systolische bloeddruk: 131, 138, 142, 154 en 133. De vijf resultaten van het tweede gedeelte zijn: 163, 163, 175, 172 en 166. Kennelijk lag de bloeddruk van de patient tijdens het tweede gedeelte op een hoger niveau dan tijdens het eerste gedeelte. De resultaten van het eerste gedeelte krijgen respectievelijk de rangnummers 1, 3, 4, 5 en 2, en de resultaten van het tweede gedeelte respectievelijk de rangnummers  $6\frac{1}{2}$ ,  $6\frac{1}{2}$ , 10, 9 en 8. De score is  $6\frac{1}{2} + 6\frac{1}{2} + 10 + 9 + 8 = 40$ .

In het algemeen geldt dat als elk van de 5 resultaten van het eerste gedeelte lager is dan elk van de 5 resultaten van het tweede gedeelte de score 40 bedraagt.

Voorbeeld 2: patient no. 25 (L-groep)

De vijf resultaten van het eerste gedeelte zijn 129, 129, 131, 132 en 137, en de vijf resultaten van het tweede gedeelte zijn 133, 123, 122, 122 en 121. De resultaten van het tweede gedeelte liggen nu i.h.a. niet hoger dan die van het eerste gedeelte.

De resultaten van het eerste gedeelte krijgen respectievelijk de rangnummers  $5\frac{1}{2}$ ,  $5\frac{1}{2}$ , 7, 8 en 10, en de resultaten van het tweede gedeelte respectievelijk de rangnummers 9, 4,  $2\frac{1}{2}$ ,  $2\frac{1}{2}$  en 1. De score is in dit geval  $9 + 4 + 2\frac{1}{2} + 2\frac{1}{2} + 1 = 19$ , dus inderdaad lager dan de score van het eerste voorbeeld.

De score neemt de kleinste waarde, te weten 15, aan als elk van de resultaten van het eerste gedeelte hoger is dan elk van de resultaten van het tweede gedeelte.

## 8.5. UITKOMSTEN VAN DE BEREKENINGEN

Per houding-tijdstip en per soort bloeddruk worden de scores van de patienten uit de L-groep vergeleken met de scores van de patienten uit de D-groep en die uit de placebo-groep. Het is verantwoord te zeggen dat L een grotere bloeddrukverlagende werking heeft dan D, indien blijkt dat bij de patienten uit de L-groep de scores in het algemeen lager waren dan bij de patienten uit de D-groep. Hetzelfde geldt mutatis mutandis voor de effectiviteit van L in vergelijking met de effectiviteit van placebo.

Voor elk van de vijf houding-tijdstippen werden de scores ten aan-

zien van de systolische en de diastolische (IV en V) bloeddrukken getabelleerd (zie verzameltabel, tabel 8.2). Dat alle 15 tabellen ongeveer dezelfde uitkomsten geven is niet zo vreemd omdat het voor de hand ligt, dat van één bepaalde patient het verloop van de bloeddruk volgens de 15 verschillende methoden bepaald steeds ongeveer hetzelfde is, en dus ook steeds ongeveer dezelfde score oplevert. Het enige nut van de vervaardiging van alle vijftien tabellen is dan ook het zoveel mogelijk wegnemen van twijfel.

Met behulp van de toets van Kruskal en Wallis werd per tabel getoetst of er niveauverschillen waren wat betreft de score tussen de L-groep, de D-groep en de placebo-groep. In alle 15 gevallen was het toetsingsresultaat zeer significant ( $P < 0,01$ ). Ook de verschillen tussen de L-groep en de D-groep, en tussen de L-groep en de placebo-groep waren zeer significant.

Van sommige patienten ontbraken enkele waarnemingen. Daardoor konden niet van alle patienten alle 15 scores worden berekend. Noch op voorhand, noch na beschouwing van de resultaten van deze patienten leek er enige grond te bestaan voor de veronderstelling dat deze patienten een systematisch ander verloop in hun bloeddruk hadden dan de andere patienten uit de groep waartoe zij behoorden. De grafieken behorende bij patient no. 18 (groep D) en bij patient no. 24 (placebo) groep zijn ter illustratie geplaatst in de appendix.

## 8.6. HET CRITERIUM BIJVERSCIJNSELEN

Behalve de scores aan de hand waarvan een verschil in effectiviteit kon worden aangetoond tussen de L- en D-isomeer werden ook scores vervaardigd om de mate van ernst en de frequentie van voorkomen van subjectieve bijverschijnselen vast te stellen.

De scores betroffen sedering, moeheid, congestie van het neusslijmvlies, droge mond, misselijkheid, vomitus, diarree, obstipatie, pijn in de maagstreek, hoofdpijn, oedeem en koorts, en symptomen van orthostatische hypotensie zoals duizeligheid.

De mate van ernst van deze bijverschijnselen werd in drie gradaties aangegeven: licht, matig en ernstig. De frequentie van voorkomen van de bijverschijnselen werd voor iedere week als volgt aangegeven: éénmaal, zelden, vaak of dagelijks.

Deze scores worden thans niet gepresenteerd omdat de subjectieve



Tabel 8.2

De scores voor de 5 houding-tijdstippen.

| 0 uur liggende |    |   |   | $\frac{1}{2}$ uur liggende |    |   |   | 1 uur liggende |    |   |   | 1 uur staande |    |   |   | 1 uur zittende |    |   |   |
|----------------|----|---|---|----------------------------|----|---|---|----------------|----|---|---|---------------|----|---|---|----------------|----|---|---|
| score          | pl | D | L | score                      | pl | D | L | score          | pl | D | L | score         | pl | D | L | score          | pl | D | L |
| systolisch:    |    |   |   |                            |    |   |   |                |    |   |   |               |    |   |   |                |    |   |   |
| 19             |    |   | 1 | 23                         |    |   | 1 | 19             |    |   | 1 | 19            |    |   | 1 | 15,5           |    |   | 1 |
| 22             |    |   | 1 | 25,5                       |    |   | 1 | 23             |    |   | 1 | 23            |    |   | 1 | 24             |    |   | 1 |
| 27             |    | 1 |   | 27                         |    |   | 1 | 25             |    |   | 4 | 25            |    |   | 1 | 25             |    |   | 1 |
| 28,5           |    |   | 1 | 28                         |    |   | 1 | 28             |    | 1 |   | 25,5          |    |   | 1 | 27             |    |   | 1 |
| 30             |    |   | 2 | 32                         |    |   | 1 | 29,5           |    |   | 1 | 26            |    |   | 1 | 27,5           |    |   | 1 |
| 30,5           |    |   | 1 | 32,5                       |    |   | 1 | 30             |    | 1 | 1 | 30            |    |   | 1 | 28             |    | 1 |   |
| 32             |    | 1 | 1 | 33                         |    | 2 |   | 30,5           |    |   | 1 | 30,5          |    |   | 1 | 28,5           |    |   | 1 |
| 32,5           |    |   | 1 | 33,5                       |    | 1 | 2 | 31             |    | 1 |   | 31            |    | 1 | 1 | 30             |    |   | 1 |
| 33             |    | 1 |   | 35                         |    |   | 1 | 32             |    |   | 1 | 35            |    | 1 | 2 | 34,5           |    | 1 |   |
| 34,5           |    | 1 |   | 36                         |    |   | 2 | 36             |    |   | 1 | 36            |    | 1 | 2 | 35,5           |    | 1 |   |
| 36             |    |   | 1 | 36,5                       |    |   | 1 | 37             |    | 2 | 1 | 37            |    | 2 |   | 36             |    |   | 2 |
| 37             |    |   | 1 | 37                         |    |   | 1 | 39             |    |   | 1 | 37,5          |    | 1 |   | 36,5           |    | 1 |   |
| 38             |    | 1 |   | 39                         |    | 1 | 1 | 39,5           |    | 1 |   | 38            |    |   | 1 | 37             |    | 1 | 3 |
| 39             |    | 1 | 1 | 39,5                       |    | 1 |   | 40             |    | 1 | 3 | 39            |    | 1 |   | 39             |    |   | 1 |
| 40             |    | 1 | 5 | 40                         |    | 1 | 3 |                |    |   |   | 40            |    | 1 | 4 | 40             |    | 2 | 2 |
| diastolisch IV |    |   |   |                            |    |   |   |                |    |   |   |               |    |   |   |                |    |   |   |
| 17             |    |   | 1 | 21                         |    |   | 1 | 18,5           |    |   | 1 | 20            |    |   | 1 | 21             |    |   | 1 |
| 21,5           |    |   | 1 | 25,5                       |    |   | 1 | 22             |    |   | 1 | 22            |    |   | 1 | 22             |    | 1 |   |
| 22,5           |    |   | 1 | 26                         |    |   | 2 | 24,5           |    |   | 1 | 23,5          |    |   | 1 | 23             |    |   | 2 |
| 23,5           |    |   | 1 | 30                         |    |   | 1 | 25,5           |    |   | 1 | 24,5          |    |   | 1 | 24,5           |    |   | 1 |
| 29,5           |    |   | 2 | 30,5                       |    |   | 1 | 26,5           |    | 1 | 1 | 28,5          |    |   | 2 | 26             |    |   | 1 |
| 30             |    |   | 1 | 31                         |    |   | 1 | 27,5           |    |   | 1 | 29            |    |   | 1 | 30             |    | 1 | 1 |
| 32             |    | 1 |   | 31,5                       |    |   | 1 | 29             |    | 1 | 1 | 30,5          |    |   | 1 | 30,5           |    | 1 |   |
| 33             |    | 1 |   | 32                         |    | 1 | 1 | 29,5           |    |   | 1 | 31,5          |    | 1 |   | 32             |    |   | 1 |
| 34             |    | 1 | 1 | 33                         |    |   | 1 | 30             |    |   | 1 | 32            |    | 1 |   | 33,5           |    | 1 |   |
| 35             |    |   | 1 | 34                         |    |   | 1 | 30,5           |    | 1 |   | 33            |    | 1 |   | 34,5           |    |   | 1 |
| 37             |    |   | 1 | 34,5                       |    |   | 1 | 31             |    |   | 1 | 33,5          |    |   | 1 | 35             |    |   | 1 |
| 38             |    |   | 1 | 36                         |    |   | 1 | 33             |    |   | 2 | 34            |    |   | 1 | 36             |    | 1 |   |
| 39             |    | 2 |   | 38                         |    | 1 |   | 34,5           |    | 1 |   | 34,5          |    | 1 |   | 36,5           |    |   | 1 |
| 39,5           |    | 2 |   | 39                         |    | 2 |   | 38             |    | 1 |   | 35            |    |   | 1 | 37             |    |   | 1 |
| 40             |    | 1 | 6 | 40                         |    | 2 | 4 | 39             |    | 1 |   | 36            |    | 1 | 1 | 40             |    | 3 | 3 |
|                |    |   |   |                            |    |   |   | 40             |    | 2 | 3 | 38            |    |   | 1 |                |    |   |   |
|                |    |   |   |                            |    |   |   |                |    |   |   | 39            |    |   | 1 |                |    |   |   |
|                |    |   |   |                            |    |   |   |                |    |   |   | 40            |    | 2 | 4 |                |    |   |   |
| diastolisch V: |    |   |   |                            |    |   |   |                |    |   |   |               |    |   |   |                |    |   |   |
| 15             |    |   | 1 | 15                         |    |   | 1 | 16             |    |   | 1 | 19,5          |    |   | 1 | 19             |    |   | 1 |
| 21,5           |    |   | 1 | 19,5                       |    |   | 1 | 22             |    |   | 1 | 21            |    |   | 1 | 23             |    |   | 1 |
| 24             |    |   | 1 | 26,5                       |    |   | 1 | 24             |    |   | 1 | 22,5          |    |   | 1 | 24             |    | 1 | 1 |
| 25             |    |   | 1 | 27                         |    |   | 1 | 26             |    |   | 1 | 26            |    |   | 1 | 25             |    |   | 1 |
| 30             |    |   | 1 | 30                         |    |   | 1 | 27             |    | 1 | 1 | 27            |    |   | 1 | 25,5           |    |   | 1 |
| 30,5           |    |   | 1 | 31                         |    |   | 1 | 28             |    |   | 1 | 28,5          |    |   | 1 | 28,5           |    | 1 |   |
| 31             |    |   | 1 | 32                         |    | 1 | 1 | 29             |    |   | 2 | 29,5          |    |   | 1 | 30,5           |    | 1 |   |
| 32             |    | 1 | 1 | 32,5                       |    |   | 2 | 30             |    |   | 1 | 30            |    | 1 |   | 31             |    |   | 1 |
| 32,5           |    |   | 1 | 34                         |    |   | 1 | 31             |    | 1 |   | 31            |    |   | 1 | 32             |    |   | 1 |
| 33             |    |   | 1 | 34,5                       |    | 1 |   | 33             |    |   | 1 | 33            |    | 1 |   | 33,5           |    | 1 |   |
| 36             |    |   | 1 | 35                         |    |   | 2 | 34             |    |   | 2 | 33,5          |    |   | 1 | 34,5           |    |   | 1 |
| 37             |    |   | 1 | 36                         |    |   | 1 | 34,5           |    | 1 |   | 34,5          |    | 1 |   | 35             |    |   | 2 |
| 37,5           |    |   | 1 | 38,5                       |    | 1 |   | 37             |    | 1 |   | 35            |    |   | 1 | 37             |    | 1 |   |
| 39             |    | 2 |   | 39                         |    |   |   | 39             |    | 1 |   | 35,5          |    |   | 2 | 39             |    |   | 1 |
| 39,5           |    | 1 |   | 40                         |    | 3 | 4 | 40             |    | 2 | 3 | 37            |    |   | 1 | 39,5           |    |   | 1 |
| 40             |    | 2 | 6 |                            |    |   |   |                |    |   |   | 38            |    |   | 1 | 40             |    | 3 | 2 |
|                |    |   |   |                            |    |   |   |                |    |   |   | 39            |    |   | 1 |                |    |   |   |
|                |    |   |   |                            |    |   |   |                |    |   |   | 40            |    | 2 | 4 |                |    |   |   |

bijverschijnselen in het algemeen niet het risico aangeven waaraan het individu onderworpen is bij langdurige toediening van een lichaamsvreemde stof. Het risico ligt veeleer in de mogelijkheid van het optreden van toxische effecten op lange termijn.

Deze opmerking moet gezien worden tegen de achtergrond van het feit dat chronische toxiciteitsproeven met D $\alpha$ -methyldopa nimmer werden uitgevoerd.

## 8.7. CONCLUSIE

De vraag die wij ons indertijd stelden, namelijk of de D-isomeer van alfa-methyldopa een bloeddrukverlagende werking heeft, kan ontkennend worden beantwoord. Een toxiciteitsrisico blijft nog wel bestaan, temeer daar met deze stof nimmer chronische toxiciteitsstudies zijn uitgevoerd. De "benefit/risk" ratio is daarom als nihil te beschouwen.

## 8.8. SAMENVATTING

In dit hoofdstuk wordt met behulp van een parameter-vrije methode de vraag beantwoord of patienten uit de D-groep en de placebo-groep in het algemeen een grotere bloeddrukstijging te zien geven bij overgang van behandeling met L-isomeer naar behandeling met D-isomeer, respectievelijk placebo.

Het effect werd niet bepaald door het gemiddelde van de bloeddruk van patienten uit de D-groep en dat van de placebo-groep te vergelijken met het gemiddelde van de L-groep. Hiervan is afgezien omdat de uitkomsten van de bloeddrukbepalingen onderhevig zijn aan niet onaanzienlijke toevalsfluctuaties. In dat geval zou getoetst moeten worden of de verschillen tussen d(D), d(PL) en d(L) werkelijk significant waren.

Het antwoord op de gestelde vraag is dat een zeer significant verschil bleek te bestaan tussen de bloeddruk van de D-groep en de placebo-groep ten opzichte van de L-groep.

Het handhaven van de D-isomeer als component van in de handel verkrijgbare preparaten kan op grond van de resultaten van dit onderzoek in twijfel worden getrokken, gezien tegen de achtergrond van het feit dat omtrent de grootte van het risico van het optreden van toxische bijverschijnselen op lange termijn geen gegevens ter beschikking staan.

## 8.9. LITERATUUR

- DOLLERY, C. T., HARRINGTON, M., Methylidopa in hypertension. Clinical and pharmacological studies. Lancet 1962, 1, 759.
- DE JONGE, H.: "Inleiding tot de Medische Statistiek" uitg. Ned. Inst. Praevent. Geneesk., Leiden 1964.
- OKUN, R. et al.: The long-term effectiveness of Methylidopa in hypertension California Med. 1966, 104, 46.

## SAMENVATTING

Na vermelding van uit epidemiologisch onderzoek verkregen gegevens over hypertensie wordt in hoofdstuk 1 beschreven hoe evaluatie van de bloeddruk niet alleen fysische en fysiologische aspecten heeft, maar ook beïnvloed wordt door de medische lotgevallen van de patient bij langdurige behandeling. Een overzicht wordt gegeven van de meest voorkomende foutenbronnen bij de bloeddrukbepaling.

Hoofdstuk 2 is gewijd aan mogelijkheden om de eerder genoemde bepalingfouten bij het meten van de bloeddruk te reduceren. De hierover uit de literatuur bekende gegevens werden zo goed mogelijk in het eigen onderzoek toegepast.

Na een beschrijving van de Korotkov-tonen wordt aangegeven hoe de door de waarnemer veroorzaakte bepalingfouten ("observer error", "observer variation") werden beperkt door zo nauwkeurig mogelijk te meten en bovendien een "blinde aflezing" toe te passen. Pogingen om de door de waarnemer veroorzaakte bepalingfouten te vermijden hebben allerwegen geleid tot experimenten met meetautomaten. In de eigen opstelling is er ook een gebruikt, de Godart-manometer, met het doel een indruk te krijgen van de bruikbaarheid van dit instrument. Kleine bewegingen bleken de nauwkeurigheid van de meting met de Godart-manometer ongunstig te beïnvloeden. Voor het onderhavige onderzoek bleek deze methode dan ook minder geschikt te zijn.

Inmiddels bleek uit literatuurgegevens dat bij onderzoek de betrouwbaarheid van de metingen met alle onderzochte soorten meetautomaten te wensen overliet.

De in het eigen onderzoek gebruikte meetresultaten zijn verkregen met de L. S. H. -bloeddrukmeter van Rose et al. (1964). Essentiële punten van deze kwikmanometer zijn dat de meting "blind" geschiedt, het leegstromen van de manchet met een constante snelheid gebeurt, en dat de bloeddruk afgelezen wordt bij een stilstaande kwikmeniscus. De aflezingen met de L. S. H. -bloeddrukmeter zijn volgens Rose goed reproduceerbaar, mits de metingen door eenzelfde onderzoeker worden verricht. Ook is bekend dat de meetwaarden, met dit instrument verkregen, in hoge mate correleren met intra-arterieel verkregen meetwaarden.

In hoofdstuk 3 wordt besproken hoe de gebrekkige reproduceerbaarheid van bloeddrukmetingen mede samenhangt met de ware bloeddrukschommelingen. Deze schommelingen zijn onder meer het gevolg van ademhalings-excursies en hartfrequentie, en worden zeker beïnvloed door lichamelijke activiteit, emoties, lichaamshouding, temperatuur en seizoenen.

De literatuur betreffende de met automaten verkregen resultaten wordt besproken.

Aan de orde wordt gesteld hoe men met de gebruikelijke technieken gepoogd heeft de mate van variatie in de bloeddruk te schatten. Ingegaan wordt op de vraag welke bloeddrukwaarde moet worden gemeten: de "willekeurige" meetwaarde of de zogenoemde "basale" waarde. Deze begrippen worden toegelicht.

De uit deze vraagstelling voortvloeiende statistische doelstelling wordt uiteengezet.

In hoofdstuk 4 wordt allereerst het belang aangegeven de variabiliteit te onderzoeken van de bloeddruk bij patienten die wegens pathologisch verhoogde bloeddruk met farmaca worden behandeld.

Aangegeven wordt welke gangbare argumenten er zijn voor een min of meer langdurige zitting met herhaalde bloeddrukmetingen.

Uiteengezet wordt hoe de metingen in het eigen onderzoek werden uitgevoerd. Eén van de doeleinden van het onderzoek was nadere gegevens te verkrijgen over het nut van een langdurige meetzitting.

Aan de hand van een aantal discussiepunten wordt een eerste analyse van de eigen waarnemingsuitkomsten gepresenteerd. De uitkomsten worden vergeleken met de berekeningen door Armitage over de waarnemingsuitkomsten die Rose bij normale proefpersonen verkreeg.

Na selectie van betrouwbare gegevens blijkt dat niet is aangetoond dat de uitkomsten van bloeddrukbepalingen die na een half uur of na een uur verricht worden, aan minder grote fluctuaties onderhevig zijn dan de uitkomsten van de bloeddrukbepalingen die bij de aanvang worden verricht.

Hoofdstuk 5 is gewijd aan statistische berekeningen en beschouwingen aan de hand van waarnemingsmateriaal van bloeddrukbepalingen bij 10 patienten. De vraag welk aantal bloeddrukbepalingen en welk aantal meetzittingen gedaan moet worden om een representatief beeld van de bloeddruk van één patient in een bepaalde behandelingsperiode te krijgen, kan niet zonder meer beantwoord worden. Zeker is dat de variabiliteit van bloeddrukbepalingen gedaan aan de aanvang van een meetzitting, niet verschilt met die welke na een half uur of een uur verricht worden. De variabiliteit tussen de meetzittingen is groot en bij de meeste patienten slechts zeer ten dele te verklaren uit de variabiliteit binnen de meetzittingen. Om het gemiddelde niveau van de bloeddruk van een patient zo nauwkeurig mogelijk te kunnen schatten is het daarom nodig om in meerdere (in beginsel zoveel mogelijke) aparte zittingen bloeddrukbepalingen aan de patient te verrichten. De mate van variabiliteit tussen de meetzittingen is weliswaar in statistische maat aan te geven, maar hiervoor is per geval een groot aantal bloeddrukwaarnemingsuitkomsten vereist. De variabiliteit van de bloeddruk tussen personen met (medicamenteus behandelde) hypertensie is te groot dan dat gegeneraliseerd kan worden. Over het verschil in waarde tussen het meten van een willekeurige ("casual") en een "basale" bloeddruk is in die zin een uitspraak te doen, dat vermoedelijk beter het aantal meetzittingen opgevoerd kan worden ten koste van de zittingsduur (respectievelijk het aantal metingen per zitting) dan omgekeerd. Het lijkt verantwoord deze uitspraak te laten gelden voor het merendeel van de personen uit de populatie van patienten met hypertensie.

Niet geheel verantwoord is het op grond van de berekende variantiecomponenten bij 10 patienten een uitspraak te doen over het te wensen aantal zittingen op grond waarvan de bloeddruk van een willekeurige patient met een bepaalde nauwkeurigheid kan worden geschat. Desondanks hebben wij een speciale schatting gemaakt van de waarden van de variantiecomponenten die voor de meeste patienten met hypertensie zouden moeten gelden.

Door deze aanname te doen volgde uit berekeningen dat men bij een tevoren vastgestelde betrouwbaarheid van 95% de kans dat men door bij een

patient het gemiddelde van in 6 zittingen verkregen waarnemingsuitkomsten van telkens twee aflezingen per zitting te nemen verder dan 5 (4,6 mm) van het ware gemiddelde verwijderd zal zijn 5% bedraagt voor de diastolische bloeddruk fase V. Bij een minder groot aantal zittingen zal men met een minder grote betrouwbaarheid genoeg moeten nemen.

In hoofdstuk 6 worden de hypothesen omtrent het werkingsmechanisme van  $\alpha$ -methyldopa samengevat. Farmacologisch onderzoek betreffende dit welbekende antihypertensivum is nog niet afgesloten. Het werkingsmechanisme is (nog) niet geheel opgehelderd. Alle hypothesen omtrent het werkingsmechanisme gaan uit van de veronderstelling dat alleen de L-isomeer een bloeddrukverlagend effect heeft. Sommige onderzoeksgroepen hebben echter getracht aan te tonen dat het racemaat klinisch even goed bruikbaar is als de L-isomeer. In Nederland zijn het racemaat en de L-isomeer naast elkaar in de handel verkrijgbaar. Gezien tegen de achtergrond van het feit dat chronische toxiciteitsstudies nimmer werden uitgevoerd is dit een ongewenste situatie.

In hoofdstuk 7 wordt de doelstelling van het geneesmiddelenonderzoek besproken. Het doel was een klinische vergelijking uit te voeren van de effectiviteit van de L- en de D-stereoisomeer van  $\alpha$ -methyldopa door middel van een dubbelblind onderzoek. De L-isomeer van  $\alpha$ -methyldopa was het referentiepreparaat ten opzichte waarvan D- $\alpha$ -methyldopa en placebo vergeleken werden.

De criteria van selectie waaraan een patient moest voldoen om deel te nemen aan het onderzoek worden opgesomd. De selectie-criteria in het protocol zijn tijdens de gang van het onderzoek niet gewijzigd. Voor de beoordeling van de resultaten is dit gunstig, de consequentie was echter dat een groot aantal personen (254) onderzocht moesten worden om de vereiste steekproefgrootte van 30 patienten te verkrijgen. De redenen van uitsluiting van patienten worden aan de hand van een tabel toegelicht.

Het doserings- en behandelingsschema wordt beschreven alsmede de controlemaatregelen die werden genomen op het handhaven van een min of meer constante hydratietoestand en het innemen van de tabletten.

Oorspronkelijk was de bedoeling het onderzoek uit te voeren volgens het bekende dubbelblind gekruiste schema ("double blind cross-over"). Gekozen is echter een handelwijze waarbij voordat het eigenlijke onderzoek be-

gon, van alle deelnemende patienten bekend was dat zij met L-alfa-methyl-dopa een adequate bloeddruk-daling te zien gaven. Naast nadelen heeft deze werkwijze ook voordelen opgeleverd. Onder meer is op deze wijze voorkomen dat er nog meer patienten voor het onderzoek nodig waren, en zo is een besparing ontstaan in de tijdsduur van het onderzoek.

Bij controle achteraf op de validiteit van de toegepaste toevalsverdeling blijkt dat de drie behandelingsgroepen van patienten vergelijkbaar zijn.

De in het geneesmiddelenonderzoek verkregen bloeddrukwaarden werden statistisch bewerkt, hetgeen in hoofdstuk 8 uiteengezet wordt.

Doordat de uitkomsten van de bloeddrukbepalingen onderhevig zijn aan niet onaanzienlijke toevalsfluctuaties, is ervan afgezien het gemiddelde van de bloeddruk van patienten uit de D-groep en dat van de placebo-groep te vergelijken met het gemiddelde van de L-groep. In dat geval zou namelijk getoetst moeten worden of de verschillen tussen  $d(D)$ ,  $d(PL)$  en  $d(L)$  werkelijk significant waren. Gebruikt is een parameter-vrije statistische methode.

Voorts zijn de meetresultaten van de eerste en de zevende zitting buiten beschouwing gelaten omdat het mogelijk was dat bij de eerste zitting de behandeling met L nog niet volledig effect had en dat er bij de zevende zitting bij de patienten uit de D-groep en de placebo-groep nog een residueel effect was van de behandeling met L. Deze voorzorg lijkt achteraf overbodig.

Per patient, per houding-tijdstip (hiermee wordt bedoeld één van de vijf mogelijkheden 0 uur-liggend,  $\frac{1}{2}$  uur-liggend, 1 uur-liggend, 1 uur-zittend en 1 uur-staand) en per soort bloeddruk (systolisch, diastolisch IV en diastolisch V) zijn er dan van in totaal 10 zittingen telkens 2 aflezingen beschikbaar.

De bewerking van deze meetwaarden leverde het antwoord op de gestelde vraag. Er bleek een zeer significant verschil te bestaan tussen de bloeddruk van de D-groep en de placebo-groep ten opzichte van de L-groep. De D-isomeer had geen bloeddrukverlagende werking.

De juistheid van het handhaven van de D-isomeer als component van in de handel verkrijgbare preparaten kan op grond van de resultaten van dit onderzoek in twijfel worden getrokken, gezien tegen de achtergrond van het feit dat omtrent de grootte van het risico van het optreden van toxische bijverschijnselen op lange termijn geen gegevens ter beschikking staan.



## SUMMARY

Well-administered treatment for high blood pressure can reduce the incidence of a number of cardiovascular disorders, particularly stroke. A discrepancy however exists between the results of prospective studies on the effect of drug therapy on the course of hypertension in selected patients and data obtained from population studies. These data indicate that fewer than half those found to be hypertensive are aware that they have hypertension, and of those who are aware fewer than half are receiving treatment for their hypertension.

It is suggested that the accurate evaluation of the anti-hypertensive agents in individual patients is influenced by bias of the general practitioner toward drug therapy and patient alike. Critical evaluation of nonpharmacological factors is usually neglected. Cause-and-effect relationships that arise at least in part from the influence of these factors, frequently are attributed entirely to drugs.

In chapter 1 a summary is given of factors known to influence the results of blood pressure taking.

In chapter 2 we have shown how we made special efforts not only to standardize the conditions under which the blood pressures were read but also to reduce sources of variability in blood pressure measurements which are entirely attributable to performance characteristics of instruments and observers.

The instruments employed included a modified type of mercury sphygmomanometer (London School of Hygiene Sphygmomanometer), and an automated device (Godart manometer) in which "phase shift" is employed as a determining criterion and the recording of the signals is produced on paper. Failure to identify readings made unreliable by movement artifacts

made the latter instrument useless for our purpose: to evaluate to what extent spontaneous variability in arterial pressure influences assessment of statistically significant changes in arterial blood pressure.

Spontaneous variability is discussed in chapter 3. Results obtained using automated devices are reviewed. Previous attempts to establish so called basal blood pressures are summarized. The validity of employing basal blood pressure to characterize individual blood pressure is discussed.

In chapter 4 the need to evaluate individual variability as well as the mean level of blood pressure is stressed in order to characterize individual blood pressure. Analysis of data obtained in the study shows that the variation in casual blood pressure measurements in recumbent position did not differ from variation in so called basal blood pressures on the same occasion.

In order to devise an experimental design that will diminish the extent to which variables influence estimates of mean pressures in an individual a description is needed of the number of blood pressure readings pre-treatment and posttreatment that should be taken.

The data in this study indicate the critical importance of using multiple determinations of blood pressure within each patient before and after drug therapy in order to judge therapeutic results with confidence. Blood pressures were obtained of ten subjects who during the course of a clinical trial (embarked upon to compare the effectiveness of the dextro-isomer of alpha-methyldopa and placebo with the effectiveness of the laevo-isomer of alpha-methyldopa which was used as a reference) happened to have been treated with a constant daily dose of methyldopa (= L-alpha-methyldopa) throughout the study. The drug dosage was tailored to the patient's need; the drug was given either to the point of development of side effects or to the production of sufficient lowering of blood pressure. The blood pressures were taken in an out-patient clinic on 18 occasions at one-weekly intervals. Each occasion lasted one hour. On each occasion casual blood pressures were taken in duplicate, and also basal blood pressures in duplicate at 30 minute intervals.

By analysis of variance of data obtained on 12 occasions it is shown that variation between occasions is the largest source of within-patient variability (chapter 5). Furthermore this within-patient variability varies considerably from subject to subject. The within-occasion variability was also large, and varied from subject to subject, but improvement in precision of

estimates of mean blood pressure are only to be expected from taking readings on multiple occasions.

Estimates of mean values are also affected by random error because of within-patient variation. The components of standard deviation representing this underlying (residual) variation were estimated to be 4,5 mm for the systolic blood pressure and 3,4 mm for the diastolic blood pressures phase IV and phase V respectively.

If one is interested to define the number of blood pressure measurements to be taken to be able to estimate the mean arterial blood pressure of a certain subject in one period or another with a certain degree of confidence, the confidence limits desired will have to be defined in advance.

If a special estimate of within-patient variability is made on calculated components of standard deviation representing the underlying variation in each of ten subjects, the number of occasions on which two readings each are to be taken can be calculated for any subject. It is stressed that the calculated components are obtained from data of ten patients only.

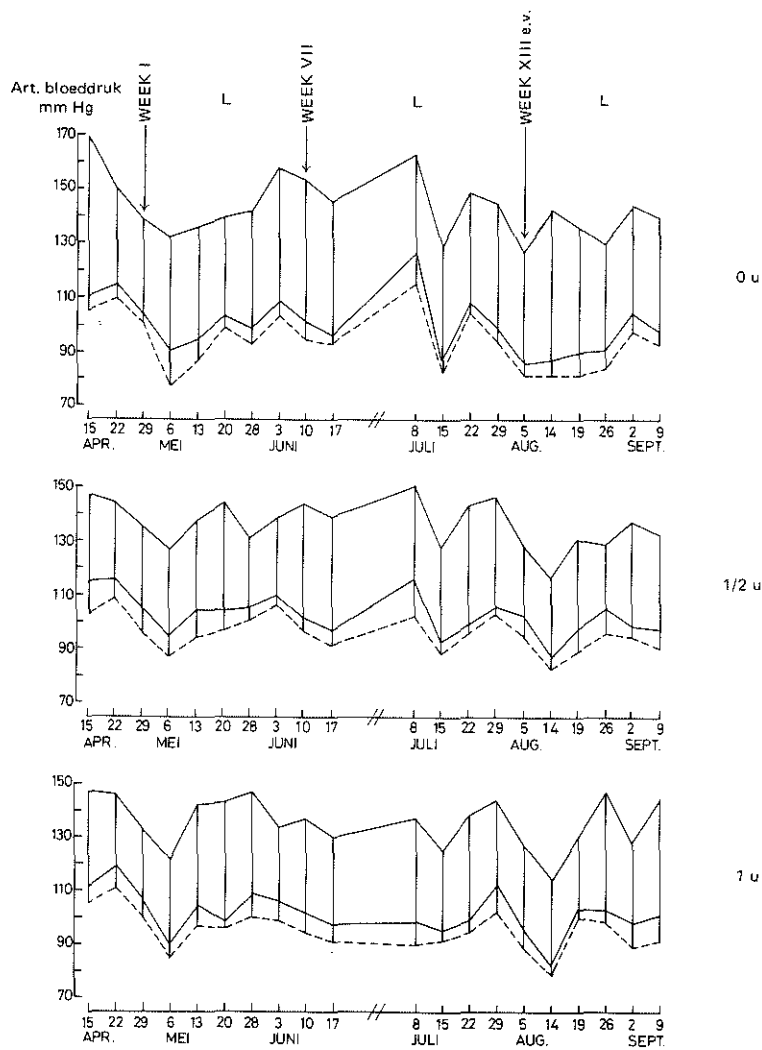
In chapter 6 hypotheses on the mechanism of action of alpha-methyldopa are summarized. Investigations into the pharmacology of this well-established antihypertensive drug have followed a tortuous and as yet incomplete path. The exact mode of action of alpha-methyldopa has not yet been determined. The blood pressure lowering effect has been attributed to the laevo-isomer. However some investigators have tried to show that the racemic form is equally effective.

In the Netherlands both the racemic form and the L-isomer are obtainable. Weighed against the knowledge that chronic toxicity studies on the drug have not been carried out, we thought this to be an undesirable situation. In a controlled clinical trial already mentioned we have shown that the D-isomer is equally ineffective as placebo when compared with the effectiveness of the L-isomer.

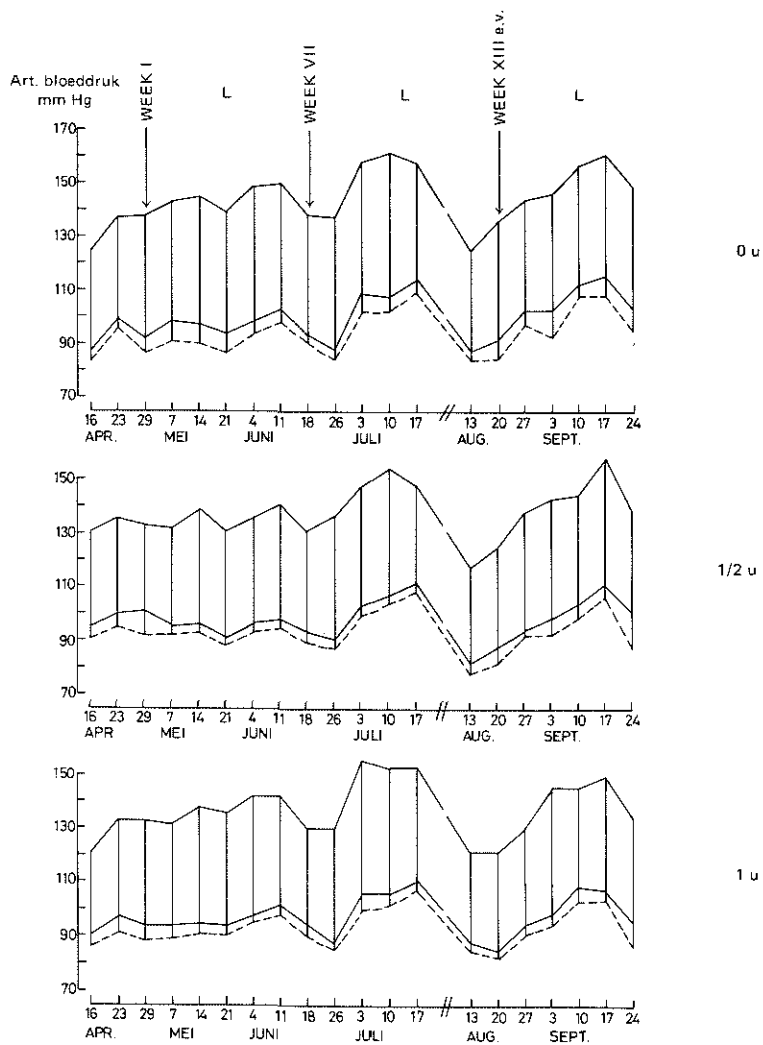
It is concluded that the benefit/risk ratio for the D-isomer is very small indeed because the benefit has not been shown to exist, and the magnitude of the risk factor cannot be estimated as chronic toxicity studies on the drug have never been carried out. Therefore maintaining the dextro-isomer in commercially available preparations seems to be undesirable.



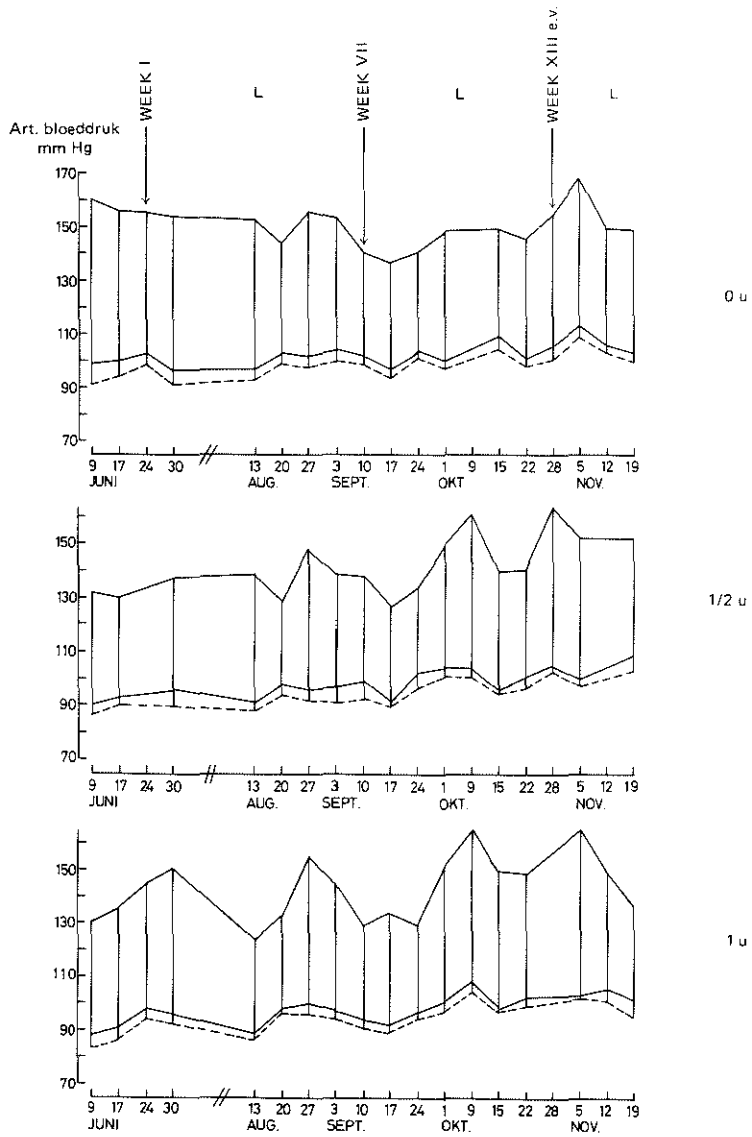
## APPENDIX



Patient 2

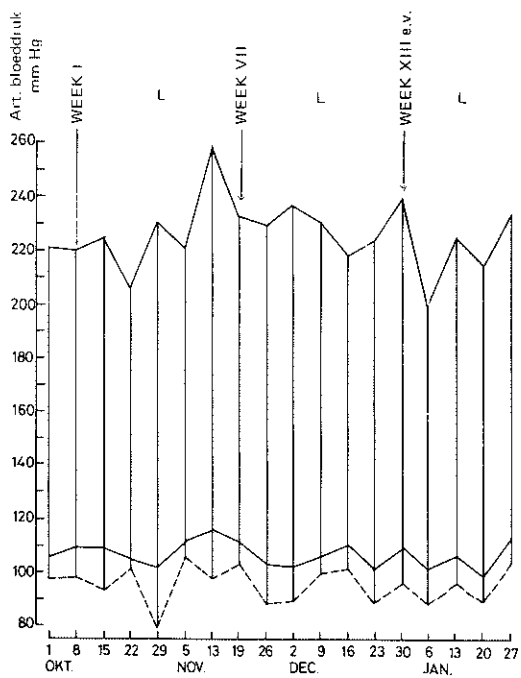


Patient 5

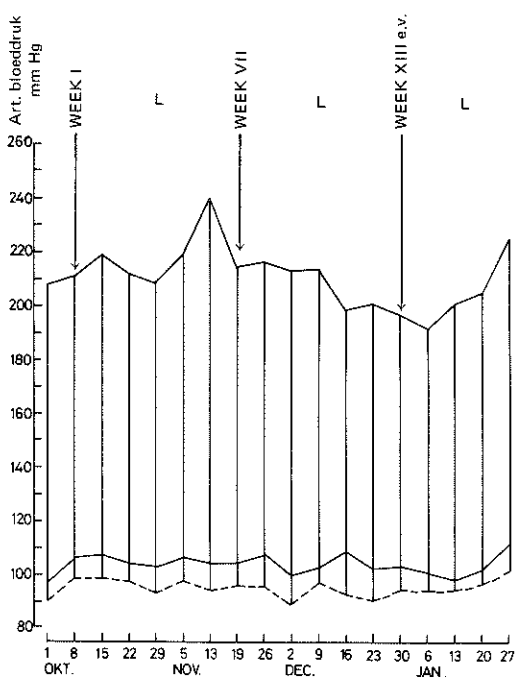


Patient 9

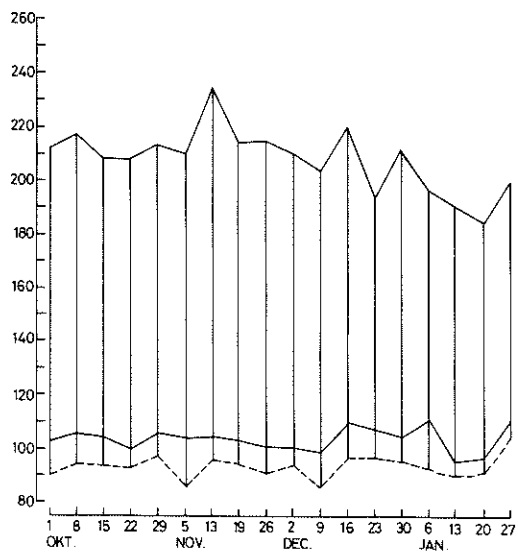




0 u



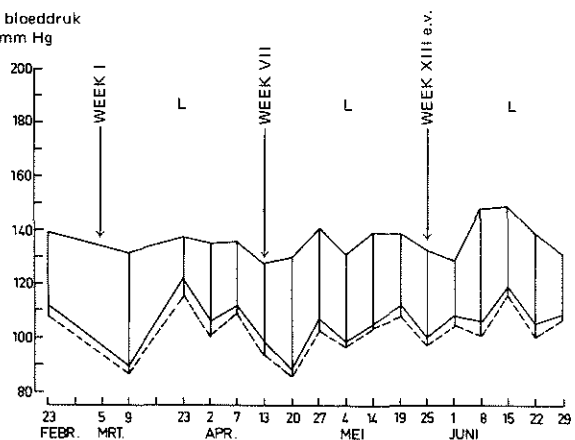
1 u



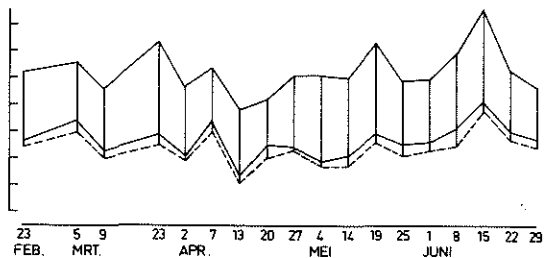
1/2 u

Patient 11

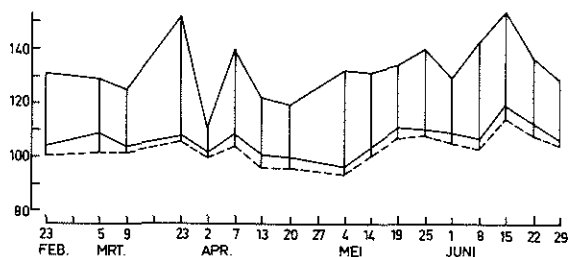
Art. bloeddruk  
mm Hg



0 u

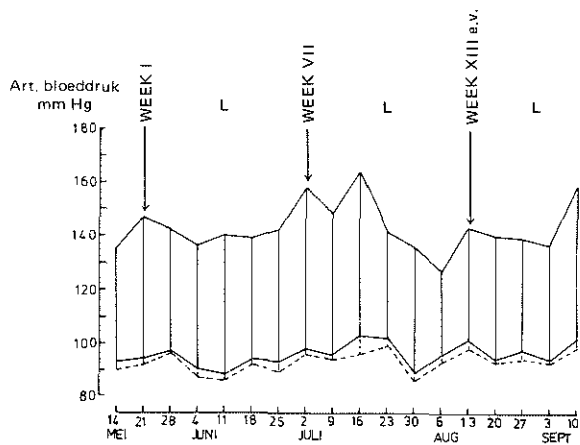


1/2 u

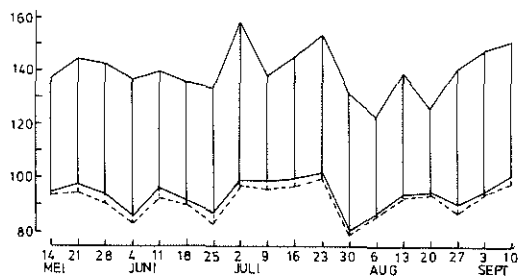


1 u

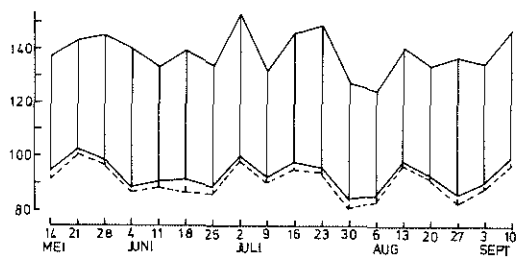
Patient 15



0 u

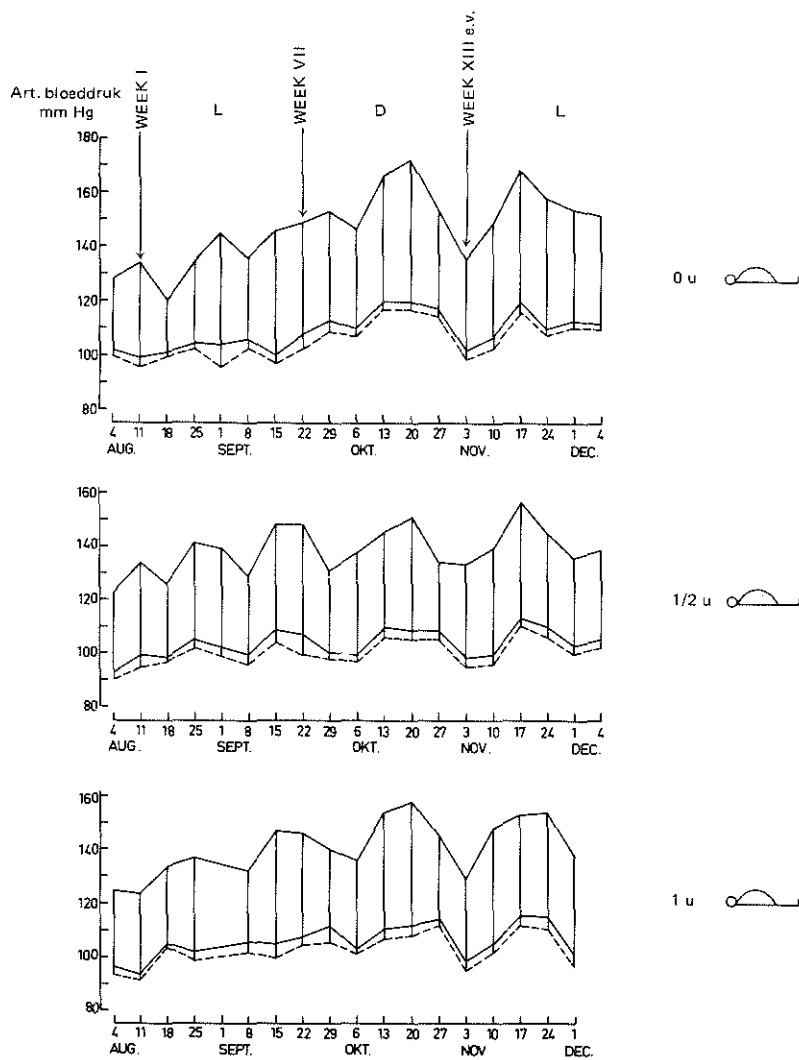


1/2 u

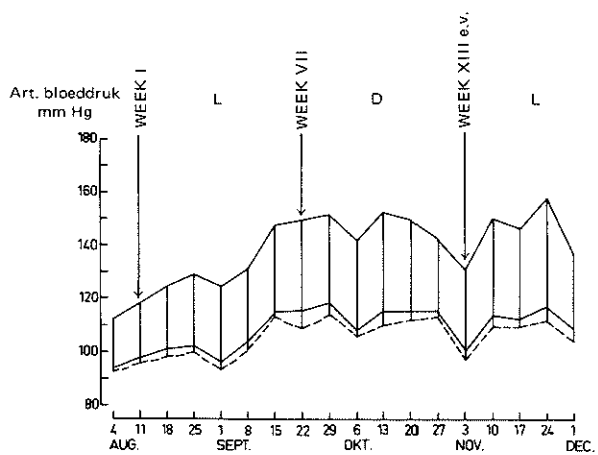


1 u

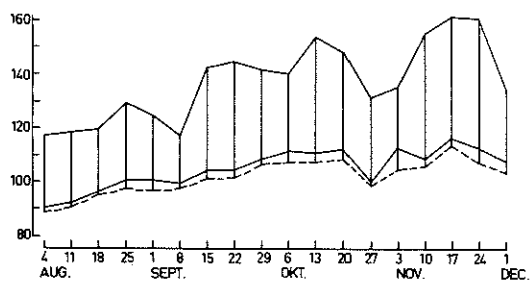
Patient 17



Patient 18

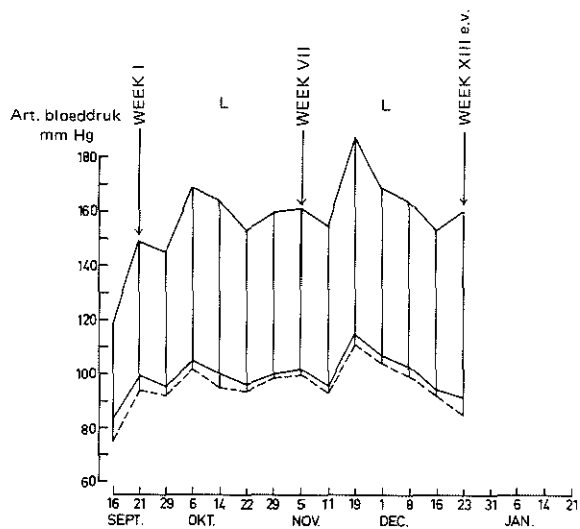


1 u

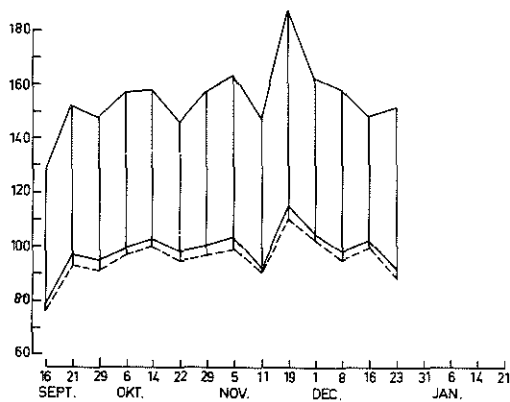


1 u

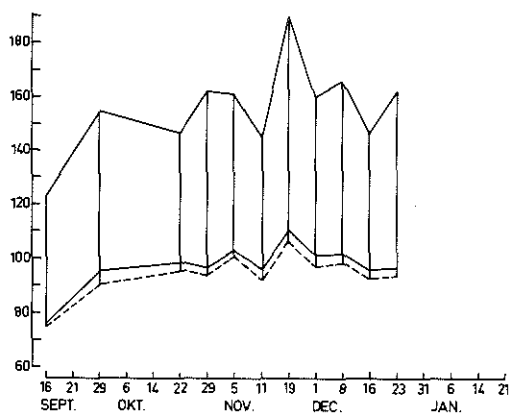
Patient 18 (vervolg)



0 u

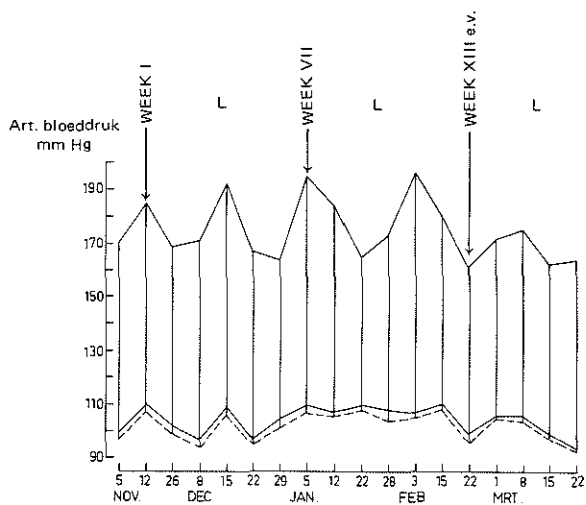


1/2 u

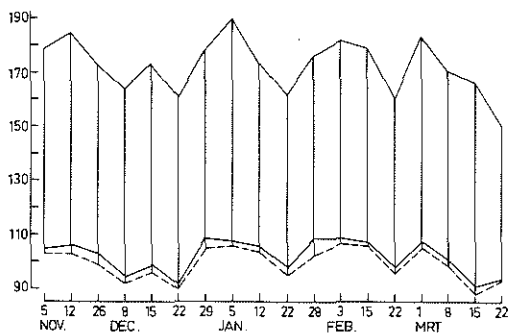


1 u

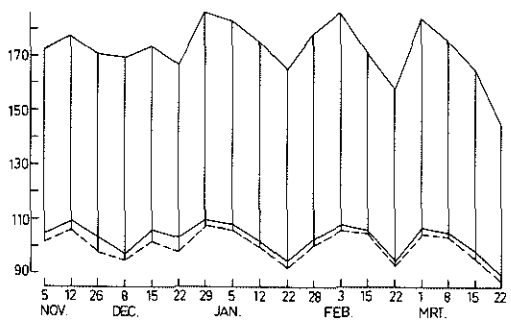
Patient 19



0 u

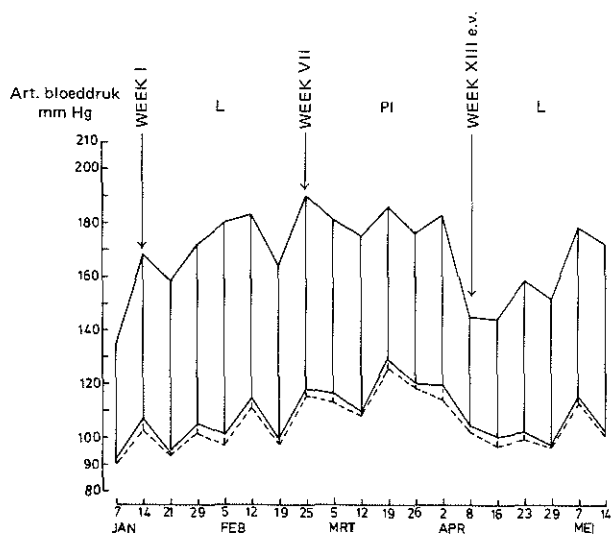


1/2 u

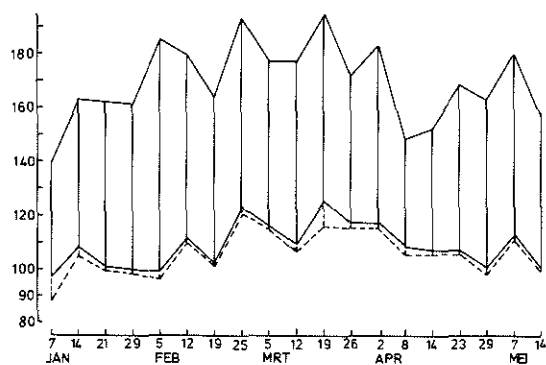


1 u

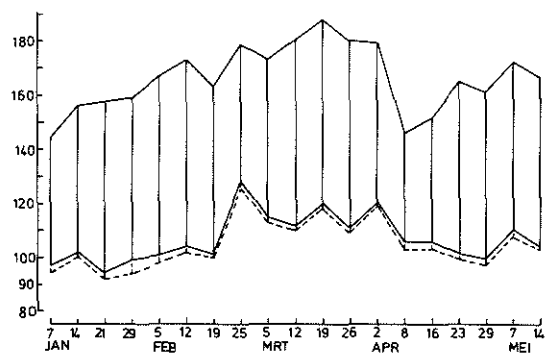
Patient 23



0 u



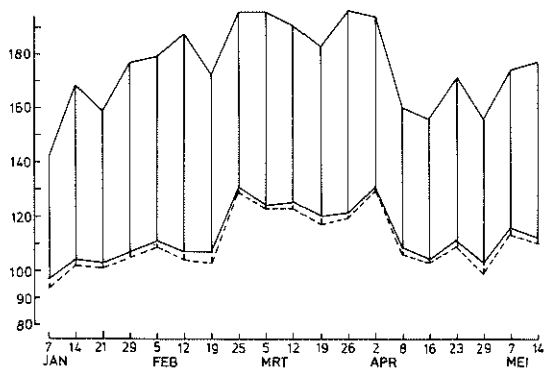
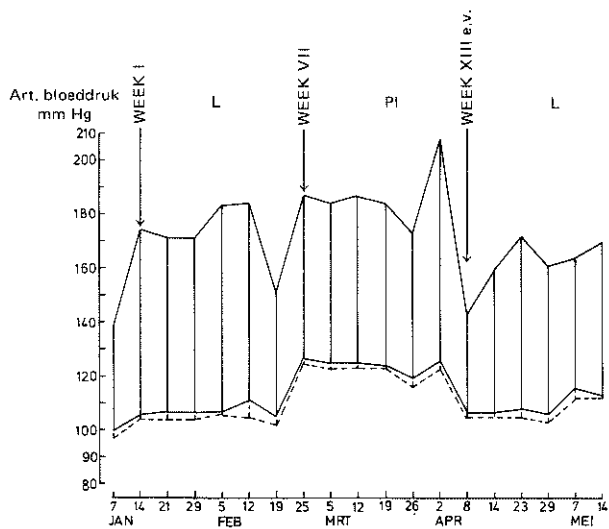
1/2 u



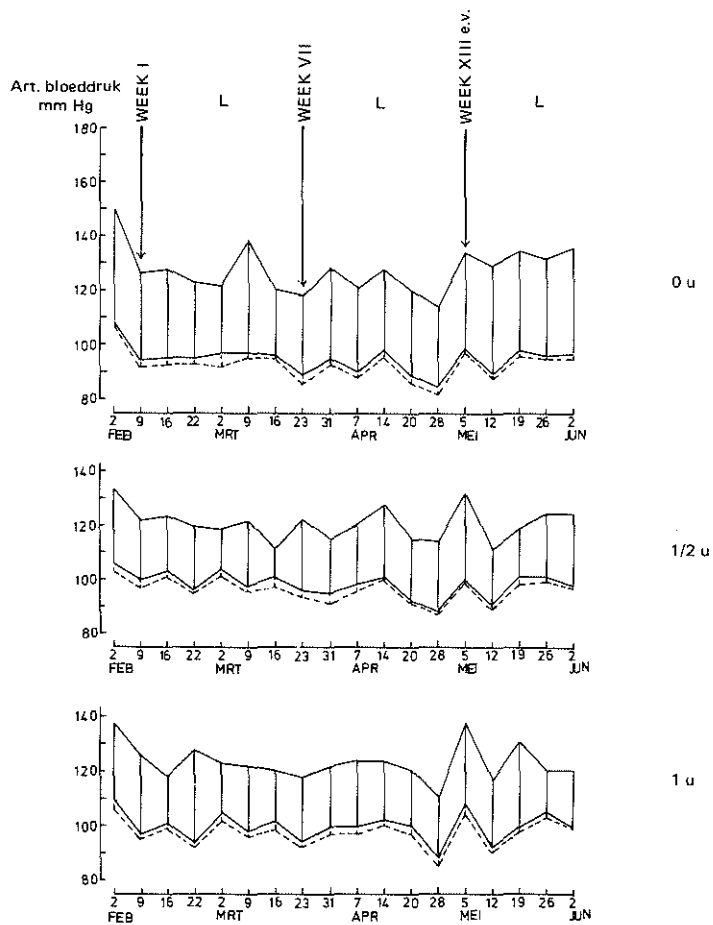
1 u

Patient 24

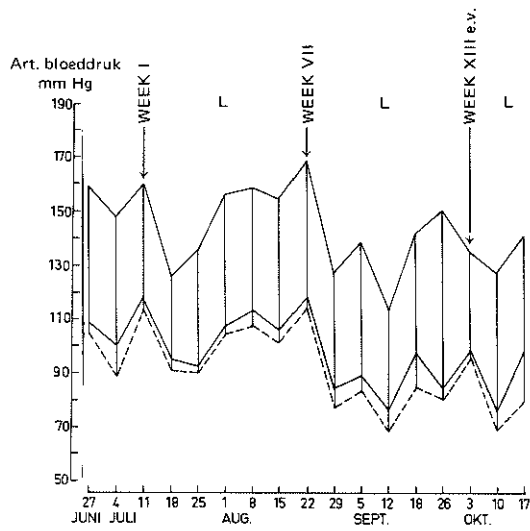




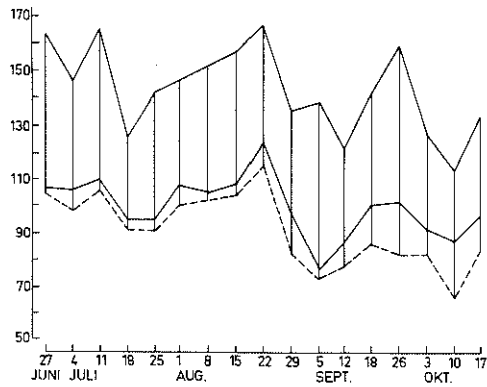
Patient 24 (vervolg)



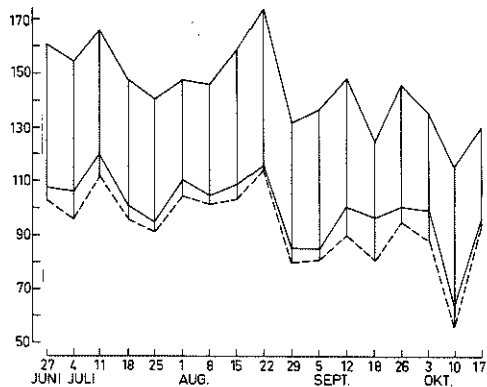
Patient 25



0 u



1/2 u



1 u

Patient 103

Voorbeeld van een variantie-analyse met 2 criteria, zoals genoemd in hoofdstuk 5.

2e aflezing (2)

| zitting   | aflezing 1 | aflezing 2 | gemiddeld |
|-----------|------------|------------|-----------|
| 1         | 146        | 151        | 148,5     |
| 2         | 143        | 147        | 145       |
| 3         | 174        | 164        | 169       |
| 4         | 165        | 165        | 165       |
| 5         | 155        | 151        | 153       |
| 6         | 162        | 158        | 160       |
| 7         | 160        | 162        | 161       |
| 8         | 154        | 155        | 154,5     |
| 9         | 189        | 185        | 187       |
| 10        | 170        | 168        | 169       |
| 11        | 165        | 163        | 164       |
| 12        | 157        | 148        | 152,5     |
| gemiddeld | 161,7      | 159,7      | 160,7     |

|          | SS      | gr. v. vr. | MS     | F     | p    |
|----------|---------|------------|--------|-------|------|
| zitting  | 2839,46 | 11         | 258,13 | 23,77 | 0,00 |
| aflezing | 22,04   | 1          | 22,04  | 2,03  | 0,18 |
| rest     | 119,46  | 11         | 10,86  |       |      |
|          |         | +          |        |       |      |
| totaal   | 2980,96 | 23         |        |       |      |

Voorbeeld van een variantie-analyse met drie criteria (zitting, tijdstip, aflezing) bij patient 19, systolische bloeddruk.

Waarnemingsuitkomsten:

| zitting   | 0 uur liggend |        | $\frac{1}{2}$ uur liggend |        | 1 uur liggend |        | gemiddeld |
|-----------|---------------|--------|---------------------------|--------|---------------|--------|-----------|
|           | afl. 1        | afl. 2 | afl. 1                    | afl. 2 | afl. 1        | afl. 2 |           |
| 2         | 143           | 147    | 144                       | 151    | 156           | 153    | 149       |
| 5         | 155           | 151    | 149                       | 143    | 146           | 147    | 148,5     |
| 6         | 162           | 158    | 154                       | 160    | 160           | 163    | 159,5     |
| 7         | 160           | 162    | 167                       | 159    | 162           | 160    | 161,7     |
| 8         | 154           | 155    | 147                       | 146    | 147           | 142    | 148,5     |
| 9         | 189           | 185    | 191                       | 183    | 194           | 186    | 188,0     |
| 10        | 170           | 168    | 165                       | 158    | 163           | 157    | 163,5     |
| 11        | 165           | 163    | 162                       | 153    | 162           | 170    | 162,5     |
| 12        | 157           | 148    | 147                       | 148    | 147           | 147    | 149,0     |
| gemiddeld | 161,7         | 159,7  | 158,4                     | 155,7  | 159,7         | 158,3  | 158,9     |

Variantie-analyse-tabel:

|                          | SS      | gr. v. vr. | MS     | F     | p    |
|--------------------------|---------|------------|--------|-------|------|
| zittingen                | 7807,70 | 8          | 975,96 | 73,90 | 0,00 |
| tijdstippen              | 117,59  | 2          | 58,80  | 4,45  | 0,03 |
| aflezingen               | 56,02   | 1          | 56,02  | 4,24  | 0,06 |
| zittingen x tijdstippen  | 399,74  | 16         | 24,98  | 1,89  | 0,11 |
| zittingen x aflezingen   | 103,48  | 8          | 12,94  | 0,98  | 0,49 |
| tijdstippen x aflezingen | 4,70    | 2          | 2,35   | 0,18  | 0,84 |
| rest                     | 211,30  | 16         | 13,21  |       |      |
| +                        |         |            |        |       |      |
| totaal                   | 8700,54 | 53         |        |       |      |

Voorbeeld van een variantie-analyse met drie criteria (zitting, tijdstip, aflezing) bij patient 103, diastolische bloeddruk IV.

Waarnemingsuitkomsten:

| zitting   | 0 uur liggend |        | $\frac{1}{2}$ uur liggend |        | 1 uur liggend |        | gemiddeld |
|-----------|---------------|--------|---------------------------|--------|---------------|--------|-----------|
|           | afl. 1        | afl. 2 | afl. 1                    | afl. 2 | afl. 1        | afl. 2 |           |
| 1         | 117           | 119    | 109                       | 111    | 119           | 123    | 116,3     |
| 2         | 93            | 95     | 93                        | 96     | 100           | 102    | 96,5      |
| 3         | 94            | 93     | 95                        | 95     | 97            | 95     | 94,8      |
| 4         | 107           | 106    | 109                       | 107    | 111           | 111    | 108,5     |
| 5         | 115           | 108    | 105                       | 104    | 102           | 107    | 106,8     |
| 6         | 101           | 109    | 106                       | 109    | 108           | 109    | 107,0     |
| 7         | 116           | 119    | 118                       | 130    | 118           | 116    | 119,5     |
| 8         | 83            | 87     | 99                        | 95     | 85            | 87     | 89,3      |
| 9         | 98            | 80     | 73                        | 78     | 84            | 87     | 83,3      |
| 10        | 78            | 74     | 91                        | 83     | 104           | 97     | 87,8      |
| 11        | 98            | 94     | 97                        | 102    | 97            | 97     | 97,5      |
| 12        | 86            | 82     | 99                        | 102    | 98            | 104    | 95,2      |
| gemiddeld | 98,8          | 97,2   | 99,5                      | 101,0  | 101,9         | 102,9  | 100,2     |

Variantie-analyse-tabel:

|                          | SS       | gr. v. vr. | MS     | F     | p    |
|--------------------------|----------|------------|--------|-------|------|
| zittingen                | 8535,11  | 11         | 775,92 | 57,11 | 0,00 |
| tijdstippen              | 234,11   | 2          | 117,06 | 8,62  | 0,00 |
| aflezingen               | 1,39     | 1          | 1,39   | 0,10  | 0,75 |
| zittingen x tijdstippen  | 1486,22  | 22         | 67,56  | 4,97  | 0,00 |
| zittingen x aflezingen   | 155,94   | 11         | 14,18  | 1,04  | 0,30 |
| tijdstippen x aflezingen | 34,78    | 2          | 17,39  | 1,28  | 0,44 |
| rest                     | 298,89   | 22         | 13,59  |       |      |
| +                        |          |            |        |       |      |
| totaal                   | 10746,44 | 71         |        |       |      |

Tabel A. 1a

Paarsgewijze gemiddelden van systolisch en diastolisch V O u - liggend.

| Week<br>no. | Patient no. |         |         |         |         |         |         |         |
|-------------|-------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|             | 3           | 6       | 8       | 12      | 13      | 24      | 26      | 101     |
| 1           | 141/95      | 143/96  | 152/98  | 184/88  | 164/101 | 168/103 | 141/91  | -       |
| 2           | 129/93      | 148/98  | 131/89  | 169/88  | 146/-   | 158/93  | 151/96  | -       |
| 3           | 132/91      | 153/96  | 138/95  | -       | 154/99  | 172/102 | 167/99  | 144/107 |
| 4           | 143/95      | 146/97  | 142/95  | 204/103 | 161/97  | 180/97  | 150/94  | 140/94  |
| 5           | 138/97      | 166/104 | 154/101 | 188/93  | 159/97  | 183/111 | 163/100 | 151/103 |
| 6           | 134/94      | 150/97  | 133/90  | -       | 148/99  | 164/67  | 152/102 | 138/90  |
| 7           | 137/95      | 166/99  | 159/102 | 218/109 | 141/96  | 190/116 | 185/117 | 149/102 |
| 8           | 153/102     | 166/105 | 163/114 | -       | 156/103 | 181/113 | 170/101 | 146/103 |
| 9           | 147/97      | 188/119 | 163/118 | -       | 155/95  | 175/108 | 168/103 | 149/98  |
| 10          | 150/107     | 180/109 | 175/120 | 220/103 | 162/106 | 186/126 | 178/110 | 137/101 |
| 11          | 147/103     | 190/117 | 172/118 | 218/104 | 160/103 | 176/118 | 163/105 | 152/104 |
| 12          | 156/102     | 170/106 | 166/116 | 191/111 | 155/104 | 183/114 | 165/104 | 160/99  |
| 13          | 138/96      | 160/101 | 149/109 | -       | 145/96  | 145/102 | 148/100 | 133/89  |
| 14          | 150/105     | 170/101 | 153/109 | -       | 127/92  | 144/97  | 137/95  | 127/92  |
| 15          | 144/97      | -       | 147/100 | 205/101 | 152/95  | 158/99  | 155/96  | 141/96  |
| 16          | 159/101     | -       | 147/101 | 214/105 | 151/99  | 151/96  | 160/98  | 141/99  |
| 17          | 150/101     | -       | 158/106 | -       | 155/102 | 178/113 | 155/95  | 139/93  |
| 18          | 136/94      | -       | 132/83  | -       | 171/109 | 172/100 | 136/91  | -       |

Tabel A.1c

Paarsgewijze gemiddelden van systolisch en diastolisch V O u - liggend.

L-groep

| Week<br>no. | Patient no. |         |         |         |         |         |         |         |         |         |
|-------------|-------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|             | 2           | 5       | 9       | 11      | 15      | 17      | 19      | 23      | 25      | 103     |
| 1           | 139/101     | 138/87  | 156/99  | 220/98  | -       | 148/93  | 149/94  | 185/107 | 125/94  | 161/114 |
| 2           | 132/78      | 143/91  | 154/91  | 225/93  | 132/87  | 143/97  | 145/92  | 169/99  | 129/93  | 126/91  |
| 3           | 137/88      | 145/90  | 153/93  | 206/101 | 137/116 | 137/88  | 169/102 | 171/94  | 129/88  | 136/90  |
| 4           | 140/100     | 139/87  | 144/99  | 230/79  | 135/101 | 141/87  | 165/95  | 192/106 | 131/101 | 156/104 |
| 5           | 142/94      | 149/94  | 156/98  | 221/105 | 136/109 | 140/93  | 153/94  | 168/95  | 132/93  | 159/107 |
| 6           | 158/104     | 150/98  | 154/100 | 237/90  | 128/94  | 143/90  | 160/99  | 164/102 | 137/97  | 155/100 |
| 7           | 159/95      | 138/90  | 140/99  | 259/98  | 130/86  | 159/97  | 161/100 | 195/107 | 125/89  | 169/115 |
| 8           | 146/93      | 137/84  | 137/94  | 233/103 | 141/103 | 149/95  | 155/93  | 184/106 | 133/93  | 127/77  |
| 9           | 129/83      | 157/102 | 141/101 | 237/89  | 131/97  | 165/97  | 187/111 | 165/108 | 123/89  | 139/83  |
| 10          | 169/126     | 161/102 | 149/97  | 231/99  | 139/109 | 143/100 | 169/104 | 173/104 | 122/87  | 112/68  |
| 11          | 149/105     | 158/109 | -       | 231/99  | 139/108 | 137/87  | 164/99  | 196/105 | 122/95  | 141/83  |
| 12          | 145/95      | 125/84  | 150/105 | 218/102 | 133/97  | 128/94  | 153/92  | 181/108 | 121/86  | 150/80  |
| 13          | 128/82      | 136/85  | 146/98  | 224/89  | 129/105 | 144/99  | 160/85  | 162/96  | 126/94  | 135/95  |
| 14          | 143/83      | 144/98  | 155/101 | 240/96  | 148/101 | 141/91  | 153/91  | 172/105 | 126/96  | 127/67  |
| 15          | 137/83      | 146/93  | 168/109 | 200/88  | 149/116 | 140/95  | 170/105 | 175/104 | 135/91  | 140/70  |
| 16          | 130/85      | 157/108 | 150/104 | 225/96  | 139/100 | 138/94  | 158/94  | 163/98  | 119/94  | -       |
| 17          | 145/99      | 161/108 | 149/100 | 215/89  | 131/107 | 160/100 | 161/99  | 164/93  | 129/95  | -       |
| 18          | 141/94      | 149/95  | -       | 234/104 | -       | 136/99  | 182/109 | -       | 143/102 | -       |



Tabel A. 1b

Paarsgewijze gemiddelden van systolisch en diastolisch V O u - liggend.

D-groep

| Week<br>no. | Patient no. |         |         |         |         |         |         |        |         |         |         |         |  |  |
|-------------|-------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|---------|---------|---------|---------|--|--|
|             | 1           | 4       | 7       | 10      | 14      | 18      | 21      | 22     | 27      | 28      | 102     | 104     |  |  |
| 1           | 160/109     | 136/103 |         | 141/95  | 195/97  | 134/96  | 178/104 | 173/86 | 154/102 | 134/93  | 160/112 | 187/98  |  |  |
| 2           | 150/110     | 148/106 |         | 132/100 | 198/87  | 130/100 | 189/99  | 165/84 | 152/104 | 136/90  | 164/87  | 167/104 |  |  |
| 3           | 134/96      | 133/96  |         | 156/103 | 151/65  | 135/103 | 187/104 | 174/82 | 152/101 | 128/96  | 136/92  | 178/103 |  |  |
| 4           | 146/99      | 145/98  | 161/112 | 124/98  | 178/100 | 145/96  | 179/109 | 144/71 | 137/90  | 144/96  | 146/94  | 197/100 |  |  |
| 5           | 148/104     | 138/93  | 148/103 | 119/90  | 157/83  | 136/103 | 195/112 | 158/82 | 137/101 | 135/101 | 157/96  | 183/105 |  |  |
| 6           | 190/125     | 147/96  | 142/102 | 151/110 | 170/83  | 146/97  | 190/100 | 159/82 | 155/103 | 135/93  | 157/95  | 188/109 |  |  |
| 7           | 176/119     | 141/95  | 161/105 | 142/113 | 199/108 | 149/103 | 217/112 | 178/86 | 147/102 | 151/104 | 196/123 | 196/117 |  |  |
| 8           | 163/108     | 153/100 | 171/115 | 163/126 | 195/98  | 153/109 | 233/126 | 158/77 | 190/114 | 159/104 | 181/125 | 199/122 |  |  |
| 9           | 166/111     | 137/104 | 154/115 | 140/109 | 198/92  | 147/107 | 224/128 | 165/85 | 168/116 | 156/106 | 179/114 | 193/113 |  |  |
| 10          | 166/106     | 139/94  | 166/109 | 160/114 | 202/95  | 166/117 | 238/135 | 177/91 | 172/114 | 164/110 | 175/109 | 198/117 |  |  |
| 11          | 153/107     | 137/105 | 178/110 | 157/115 | 239/109 | 172/117 | 218/120 | 173/82 | 165/110 | 162/107 | 182/112 | 203/121 |  |  |
| 12          | -           | 146/106 | 170/126 | 144/102 | 193/94  | 153/115 | 236/121 | 170/83 | 166/108 | 163/105 | 185/123 | 200/114 |  |  |
| 13          | 159/105     | 132/98  | 159/114 | 135/94  | 176/90  | 136/99  | 211/105 | 165/82 | 158/113 | 171/106 | 142/88  | 199/115 |  |  |
| 14          | 128/93      | 128/93  | 153/111 | 141/103 | 180/95  | 149/103 | 198/109 | 179/82 | 147/102 | 122/93  | 147/94  | 187/115 |  |  |
| 15          | 161/103     | 146/106 | 172/127 | 123/88  | 195/100 | 169/116 | 188/99  | 166/83 | 144/96  | 133/93  | 144/96  | 195/106 |  |  |
| 16          | 187/124     | -       | 151/106 | 141/96  | 192/93  | 158/108 | 198/93  | 166/77 | 164/111 | 137/90  | 168/97  | 187/111 |  |  |
| 17          | 157/108     | -       | 149/109 | -       | 181/92  | 154/111 | 205/102 | 183/73 | 170/112 | -       | 147/92  | 166/98  |  |  |
| 18          | 189/117     | -       | 156/116 | -       | 165/79  | 152/110 | -       | 156/79 | 159/106 | -       | -       | 164/104 |  |  |

## VERANTWOORDING

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift werd uitgevoerd sinds 1969. De laatste metingen aan patienten vonden plaats in 1971.

Naast mijn promotor en opleider tot internist prof. dr. J. Gerbrandy, ben ik speciale dank verschuldigd aan mijn promotor drs. J.B. Lenstra, lector in de farmacie. Zijn niet aflatende bereidheid problemen die zich voordeden te bespreken, zijn interesse in het onderwerp en zijn steun bij de beoordeling van de resultaten hebben in belangrijke mate bijgedragen tot de totstandkoming van dit verslag.

Praktische hulp bij dit onderzoek, zowel als bij twee andere onderzoeksprojecten werd verleend door mejuffrouw Marleen Quist. Haar nauwgezetheid bij het uitvoeren van de metingen en haar prettige omgang met de patienten mogen niet onvermeld blijven. Collega R. Verhoeven, die destijds als student-practicant bij mij werkzaam was heeft eveneens zijn steentje bijgedragen bij het verzamelen van de gegevens. Alle collegae die de patienten naar mij verwezen zeg ik op deze plaats ook dank. Mejuffrouw Carla Swaab dank ik voor het vervaardigen van de grafieken en het verzorgen van de fundusfotografie. Een bijzondere bijdrage werd geleverd door de audiovisuele dienst, vooral door de heer J. van Dijk.

De firma Merck Sharp en Dohme deed een schenking ten behoeve van het onderzoek in de vorm van de gemodificeerde kwikmanometer waarmee het onderzoek werd uitgevoerd. De tabletten bevattende D-alfa-methyldopa en placebo werden eveneens door deze firma geleverd.

Aan de plezierige contacten met collega drs. C. van Winzum, arts, mevrouw drs. M. Mak-Bakker en de heer R. de Vries bewaar ik goede herinneringen.

Ik dank mijn familie voor hun voortdurende bemoediging en steun bij

het schrijven van dit proefschrift. Mevrouw Lucia Ruempol-de Groot dank ik voor de onbaatzuchtige manier waarop zij mijn oudste dochtertje verzorgde in de jaren 1968 tot 1972.

Tijdens mijn research-assistentschap op de afdeling van prof. Gerbrandy werd in mijn honorarium voorzien door een beurs verkregen van T.N.O. Geneesmiddelen-onderzoek (dr. F.A. Nelemans). (De twee andere onderzoeken die tijdens dit assistentschap werden uitgevoerd zijn een vergelijkend onderzoek volgens sequentie-analyse naar de effectiviteit van hexobarbitalum, nitrazepamum en placebo (verslag: Folia med. Neerl. 1970, 13, 142) en een "pilot study" naar de effectiviteit van clonidine bij patienten met migraine.)

Voor de statistische bewerking van de resultaten werd subsidie verleend door T.N.O. De statistische bewerking werd uitgevoerd door het Instituut voor informatieverwerking en statistiek (IWIS-TNO) den Haag (drs. J. Barendregt).

De heer R. van Strik, lector in de biostatistica, dank ik voor waardevolle discussies en suggesties. Prof. dr. W.H. Birkenhäger, internist, dank ik eveneens voor zijn zeer gewaardeerde suggesties.



## CURRICULUM VITAE AUCTRICIS

Mijn middelbare schoolopleiding genoot ik respectievelijk in Cheam, Surrey, Engeland (Gloucester House School), in Rotterdam (Marnix Gymnasium) en te Willemstad op Curaçao (Peter Stuyvesant College), alwaar het diploma Algemene Middelbare School in 1952 werd behaald.

In de periode 1952-1956 studeerde ik farmacie aan de Gemeente Universiteit te Amsterdam. In 1953 werd het Apothekersassistenten-diploma behaald. In de periode 1956-1963 studeerde ik geneeskunde aan voornoemde universiteit. Doctoraal examen 1961. Artsexamen 1963. Gedurende 6 maanden nam ik waar in huisartsenpraktijken. Mijn opleiding tot interniste ving ik aan in November 1963. Deze opleiding werd in de periode 1966-1968 onderbroken, gedurende welke periode ik een partiële dagtaak had op de polikliniek voor reumatologie van de Dr. Daniël den Hoed Kliniek, Rotterdam (dr. S. A. den Oudsten). Inschrijving in het specialistenregister voor inwendige geneeskunde vond plaats in September 1971.

Met ingang van 1 Januari 1972 volgde een benoeming tot inspecteur voor de volksgezondheid in algemene dienst voor de geneesmiddelen, met standplaats Leidschendam, welke functie tot op heden door mij wordt vervuld.

Ik ben gehuwd en ben moeder van twee kinderen.

